(19)日本国特路庁 (JP)

(12)公開特許公報(A)

(11)特許出願公開委号

特開平5-345759

(43)公開日 平成5年(1993)12月27日

FI

戰別記号

9360-4C 9165-4C 9360-4C

AS1K 31/445 C070211/46 (51)Int.Cl.

ABS ABF

C070401/12 401/14	211	8829-40 8829-40					
			物西野水	米器米	<b>寄査請求 未請求 翻求項の数10 (全46頁) 母終頁に続く</b>	(全46頁)	最終頁に統
(21)出願番号	特顯平4-211266	9	(7)	出版人	(71)出頭人 000124269 科研製業株式会社	<u>.</u>	
(22)出版日	平成4年(1992)8月7日	8月7日			東京都文京区本駒込2丁目28番8号	<b>約3.2丁E28</b>	数8号
			(72)	(72)発明者	村井 利		
(31)優先權主張番号	<b>特關平3</b> —199649	6			京都市山科区四ノ宮南河原町14 科研製薬	/ 宮南河原町	14 科研製業
(32)優先日	平3(1991)8月8日	B 8			株式会社中央研究所(京都)内	究所 (京都)	Æ
(33)優先権主張国	8本 (JP)		(72)	(72)発明者	<b>乌野 正直</b> "		
(31)侵先權主張番号	<b>特顯平4-96418</b>		_		京都市山科区四ノ宮南河原町14	ノ宮南河原町	14 科研製業
(32)優先日	平4(1992)4月16日	H91			株式会社中央研究所(京都)内	究所 (京都)	
(33)優先権主張国	日本(JP)		(72)	(72)発明者	山本院		
					京都市山科区四ノ宮南河原町14	/ 宮南河原町	14 粒形散業
					株式会社中央研究所(京都)内	究所 (京都)	Æ
			(74	(74)代理人	弁理士 朝日奈	宗太	(外1名)
-							最終頁に統《

(54) [発明の名称] アヘリジン既尊体

(都正有)

(57) [要約]

[目的] 化学伝递物質の遊離抑制作用、抗ヒスタミン 作用および虚血性心疾患治療効果を併せ持つ毒性の少な い化合物を提供する。 (華段) 以(二):

Ξ

アルケニレン、C3 - 1 アルキニレンを示す] で示され るアペリジン認導体またはその繁理学的に許容される塩 及びそれらを有効成分とする虚血性疾患治療剤、抗アレ 1 - 1 アルキル、R' はC1 - 1 (ハロ) アルキル、フ C. - , アルキル、C. - , アルコキシ; R. はH、C (式中R', R'はC3-,シクロアルキル、(配換) フェニル、ピリジル、チェニル;F' はH、ハロゲン、 エニル、チエニル、ZはC, -, アルキレン、C, -,

$$\{ {\it th}$$
 张  ${\it th} = {\it th$ 

Ξ

基またはC, -, アルコキシ基で置換されていてもよい (式中、R' およびR' は同一または相異なり、(1) ハ フェニル基、(11)C, -, シクロアルキル基、(111) ピ リジル基または(1v)チエニル基であり、R' は、(1) 水 森原子、(11)ハロゲン原子、(111) C, -, アルキル基 または(Iv)C, -, アルコキシ基であり、R は、(I) 水素原子または(11)C. -,アルキル基であり、R

- - , アルケニレン基または(III) C, - , アルキニレ ル基であり、2は、(1) C, -, アルキレン基、(11)C ン基を扱わす)で示されるピペリジン誘導体また。 **薬理学的に許容される塩。** 

> 基またはC, こ, アルコキシ基で置換されていてもよい (式中、 R' および R' は同一または相異なり、(1) ハ ロゲン原子、トリフルオロメチル基、C. -, アルキル フェニル基、(11)C, -, シクロアルキル基、(111) ピ

は(111) C. -, アルキニレン基を扱わす) で示される 1 - 1 アルキレン基、(11)C, - 1 アルケニレン基また **路水压 1 記載の 1 散光(1) か 示されな りんこう ソ 能数 存** の中国存むせるアベリジン脱跡存。 [請求項3] 一般式(111):

(Æ3)

基またはC, こ, アルコキシ基で配換されていてもよい ロゲン原子、トリフルオロメチル基、G - , アルキル (式中、R' およびR' は同一または相異なり、(I) ハ フェニル基、(11)C: -, シクロアルキル基、(111) ピ

キツ) ノロアラ] アヘリツンかめる軽水丘 1 記載のアく 【群次項4】 4- [ (4-クロロフェニル) -2- ピリジル メトキシ] -1- [3- (2-メタンスルホニルアミノフェノ

ラ」 アムコツントやも程长丘 1 記載のアムコツン転数存 - [3-(S-メタンスルホニルアミノフェノキシ) ブロビ またはその薬理学的に許容されている塩。

【韓次丘6】 4-ジ (3-チエニル) メトキシ-1- [3-(2-メタンスルホニルアミノフェノキシ) ブロビル くコツンかめも超水田一部裁のアベニシン部数存 その薬理学的に許容されている塩。

である額水項1記載のピペリジン誘導体またはその蒸型 ンスルホニルアミノフェノキシ) ブロビル] ピヘリジン 【韓次四7】 4-ジフェニルメトキシー- [3- (2-メタ 学的に許容されている塩。

**ラ】 カミンツンかやや望伏臣 1 記載のカミンツン認識存** (2-メタンスルホニルアミノフェノキシ) -2(2)-ブテニ 【韓東項8】 4-ジ (3-チエニル) メトキシト [4-

ね。 【超水項 5】 4- (フェニル-2- チェニルメトキツ)-1 50 その美理学的に評合される塩を甘始成分とする抗アフル またはその繁理学的に許容されている塩。

リジン誘導体、またはその薬理学的に許容されている

[特許認及の範囲]

特開平5-345759

( 2 )

ロゲン原子、トリフルオロメチル基、G - , アルキル 10 , - , アルキル基、(11)フェニル基または(111) チエニ 'は、(1) ハログン原子で配換されていてもよいC

【群水坦2】 一般式(11): (化2)

リジル基または(1v)チェニル基であり、R' は、(1) 水 森原子、(11)ハロゲン原子、(111) C, -, アルキル基 または(Iv)C. -, アルコキシ基であり、Zは、(i) C

- - , アルキレン基、(II)C, - , アルケニレン基または(III) C, - , アルキニレン基を扱わす) で示される 森原子、(11)ハロゲン原子、(111) C, -, アルキル基 または(Iv)C, -, アルコキシ基であり、Zは、(1) C 超火国1配載の一般式(1)で示されるアベリジン観導体 リジル基または([v)チエニル基であり、R は、(1) 水

**の中国存わせるカスコツン観路存。** 

特題平5-345759 (3)

【産業上の利用分野】本発明は一般対(1)

[0001] [0002]

[経状因10] 超状因1記載のカベンジン観測体景が はその薬理学的に許容される塩を有効成分とする虚血性

【発明の辞細な説明】 心疾患治療剤

$$\begin{cases} R^4 & \text{(Re 4.1)} \\ R^5 & \text{(I)} \end{cases}$$

ន 基であり、R'は、(I)ハロゲン原子で置換されていて [0003] (式中、R'およびR'は同一または相翼 アルキニワン基を扱わす)で示されるアベリジン誘導体 で示される化合物の合成中間体として有用な化合物に関 1 - 1 アルキル基または C. - 1 アルコキシ基で回換さ れていてもよいフェニル基、(II)C, - , シクロアルキ , - , アルキル基または(Iv)C, - , アルコキシ基であ り、R' は、(1) 水菜原子または(11)C, - , アルキル なり、(1) ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、C ル基、(111) ピリジル基または(1v)チエニル基であり、 もよいC, -, アルキル基、(ii)フェニル基または(ii またはその薬理学的に許容される堪ならびに一般5(1) R' は、(1) 水森原子、(11)ハロゲン原子、(111) C i) チェニル基であり、2は(1) C. - , アルキレン 岳、(II)C, -, アルケニレン基または(III) C,-,

種々の要因が関与するが、その中でもとくに重要な役割 30 【従来の技術】アレルギー性疾患の発症ないし増悪には を徴じているものにアレルギー反応にともなって遊離さ 化学伝達物質の生成・遊磨抑制剤、分解剤、拮抗剤など れる化学伝送物質(ケミカルメディエーター)がある。 が抗アレルギー兼として研究され臨床に応用されてい [0004]

【0005】抗アレルギー作用を有するピペリジン観導

$$R^{2} \subset R^{0} \longrightarrow R^{3}$$
 $R^{2} \longrightarrow R^{3}$ 
 $R^{2} \longrightarrow R^{3}$ 

[0010] (式中、R' およびR' は同一または相異 れていてもよいフェニル基、(11)C: - : シクロアルキ -- アルキル基または(iv)C. - , アルコキシ基であ . - , アルキル基またはC, - , アルコキシ基で配換さ ル基、(!!!) ビリジル基または(!v)チエニル基であり、 なり、(i) ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、C は、(i) 水素原子、(ii)ハロゲン原子、(iii) C

に開示された化合物があげられる。しかしながら、これ なく、しかもこれらの薬理作用について、化学伝递物質 らの化合物は分子中にスルホンアミド基を有するものは の遊離抑制作用を有するという記載はまったく見られな 体は数多く見出されており、本発明の化合物と骨格の一 節が類似しているものとしては、たとえば、特開師0-9 4962号公银、特朗旺61-194068 号公银、特朗平1-242574 号公報、特開平2-25465 号公報、特開平2-108685号公報

伝達物質の遊離抑制作用および抗ヒスタミン作用などを 【発明が解決しようとする課題】本発明の目的は、化学 物の合成中間体を提供することにある。 [0006]

有する新規化合物およびこれを有効成分とする抗アレル ギー剤および虚血性心疾患治療剤、また、前記新規化合 【牌題を解決するための手段】本発明者らは上記目的を ンアミド基を有するピスリジン語導体が、化学伝道物質 の遊離抑制作用と抗ヒスタミン作用とをあわせ持ち、ま た、虚血性心疾患の治療にも有効であることを見出し、 [0001]

選成するために鋭意検討を重ねた結果、分子中にスルホ 本発明を完成するにいたった。

[0008] すなわち、本発明は、一般式(1) : [0000]

$$R0 - N - Z - 0 - R^3$$

$$RS_2 - R^5$$

$$RS_2 - R^5$$

 $\exists$ 

න り、R'は、(1) 水菜原子または(11)C, -, アルキル

アルキニレン基を扱わす)で示されるアベリジン誘導体 **基であり、R'は、(I) ハロゲン原子で四換されていて** もよいC, -, アルキル基、(11)フェニル基または(11 チエニル基であり、2は、(1) C, -, アルキレン 基、(11)C, -, アルケニレン基または(111) C, -,

[0011]また本角明は、一般J(I)のピペリジン語 導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分とす またはその薬理学的に許容される塩に関する。

[0012] さらに、本発明は、一般対(11); (0013) 4 またはその薬理学的に許容される塩を有効成分とする虚 る抗アファオー 姓むよび一般立(1)の のくいシン 観導体

(486)

自性心疾患治療剤に関する。

特闘平5-345759

$$R^2$$
 CHO  $\sim$  N-Z-0  $\stackrel{R^3}{\bigcirc}$ 

Ξ

[0014] (式中、R'、R' およびZは削記 と同じ) および(111):

[0015] [(67]

$$R^2 \searrow CHO \longrightarrow N-Z-O \longrightarrow R^3$$

[0016] (式中、R'、R'、R' およびZは前記 と同じ) で示される包記一般以(1) で示されるアヘリジ ン認単なの中宮存わせるアベンジン認識存に関する。

(実施例)まず本発明の一般式(1)、(11)および(111) (0017)

て、R'およびR'で扱わされる配換フェニル基として 2,4-ジフルオロ、2,5-ジフルオロ、3,4-ジフルオロ、2-[0018]上記一般式(1)、(11)または(111) におい は、たとえば、2-フルオロ、3-フルオロ、4-フルオロ、 のアムシジン観楽存にしてト数配する。

8 基としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロベ 40 モ、4-ヨードなどのハロゲン原子で配換されたフェニル トリフルオロメチルなどのトリフルオロメチル基で配換 ブチル、4-n-ペンチルなどの直鎖状または分枝類状のC されたフェニル基、2-メチル、3-メチル、4-メチル、2, 基、2-トリフルオロメチル、3-トリフルオロメチル、4-インプロポキシ、4-ロ-ブトキシ、4-イソブトキシ、4-ロ-る。また、R' およびR' で扱わされるシクロアルキル シ、3,4-ジメトキシ、4-エトキシ、4-n-プロポキシ、4-で数わされるピリジル基としては、2-ピリジル、3-ピリ ヨウ素などのハロゲン原子;メチル、エチル、ロープロピ 4-ジメチル、3,4-ジメチル、4-エチル、4-ロ-プロピル、 アルコキシ基で置換されたフェニル基などがあげられ ル、イソプロビル、ブチルなどのC - , アルキル甚; 4-インプロピル、4-n-ブチル、4-インブチル、4-tert-ペンチルオキシなどの直鎖状または分枝鎖状の C - 1 ジル、4-アリジルなどのアリジル基があげられる。凡 【0019】R' は、水素原子;フッ素、塩素、臭素、 000, 3-000, 4-000, 3,4-9000, 4-70 - - リアルキル基で囮換されたフェニル基、4-メトキ · - · シクロアルキル基があげられる。氏 およびR' および R' で扱わされるチェニル基として(22-チェニ ンチル、シクロヘキシル、シクロヘブチルなどのC ル、3-チェニルなどのチェニル基があげられる。

【0020】R' は、水素原子;メチル、エチル、n-ブロビル、イソプロビル、プチルなどのG - , アルキル プトキシなどのC. - , アルコキシ基があげられる。

チル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、クロロ ル、2-クロロエチルなどのハロゲン原子で配換されてい ル、3-チェニルなどのチェニル基があげられる。2はた ルトリメチレン、ヘキサメチレンなどの直鎖状または分 [0021] R' はたとえばメチル、エチル、ロープロピ ル、イソプロピル、ロープチル、ローベンチル、フルオロメ エチレン、2-メチルエチレン、テトラメチレン、1-メチ とえば、メチレン、エチレン、トリメチレン、1-メチル ルトリメチレン、2-メチルトリメチレン、3-メチルトリ メチレン、1-エチルエチレン、ヘンタメチレン、1-メチ ルテトラメチレン、2-メチルテトラメチレン、3-メチル テトラメチレン、4-メチルテトラメチレン、1,1-ジメチ 核観状のC'・'アルキレン基、ピニレン、I-プロベニ フン、 アグドニフン、2-グテニフン、2-メチンプロム-1 - エニレン、3-メチルブロペ-1- エニレン、2-スンテニ レンなどの直鎖状または分枝類状のG - , アルケニレ メチル、トリクロロメチル、2,2,2-トリフルオロエチ ン基、1-ブロビニレン、1-ブチニレン、2-ブチニレン、 てもよいC, -, アルキル甚;フェニル甚;2-チェニ 3-メチルブロビ-1- イニレン、2-ヘンチニレンなどの **釼状または分枝釼状のG - , アルキニレン基かあげ** ន

には、そのうセミ体、ジアステレオ異性体および個々の おいて1個またはそれ以上の不斉炭素が存在するばあい よびその混合物のいずれも本発明に包含されるものであ [0022] 一般式(1)、(11)および(111) の化合物に また幾何異性体が存在するばあいには(E)体、(2)体お 光学異性体のいずれも本発明に包含されるものであり、

[0023] 一般式(!) で示される本独明のピペリジン

誘導体の具体例としては、一般当(1) 中の R'、R'、

ន

メトキシ、エトキシ、ロープロポキシ、インプロポキシ、

特閥平5-345759 10

(8)

特開平5-345759 8、

( 2 )

[0024] [表1]

7 2、R'、R'およびR'かそれぞれ下記の表1に示す 基であるビベリジン誘導体があげられるが、本発明はこ れらの例示化合物に限定されるものではない。

Ξ

獣

-NSO <sub>2</sub> -R5 I 4	2-NBSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	2-MBS0 <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	2-NHS0 <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3-NBSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	4-NHS0 <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	2-NHSO <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	2-NHSO <sub>2</sub> C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	2-NHSO <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	2-NHSO <sub>2</sub>	$z$ -NHSO $_2$ $\int_{S}$	$2-N$ (CH $_{3}$ ) ${\rm SO}_{2}$ CH $_{3}$	2-NHS0 <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	2-NHS0 <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	2-NHSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	2-NHSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	2-NHS0 <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>			
R <sup>3</sup>	Н	=	Ħ	=	=	æ	m	×	Ħ	=	=	5-F	4-C1	5-01	3-CH <sub>3</sub>	4-CH3	5-CH <sub>3</sub>	4-0CH <sub>3</sub>	ж
2	-CII <sub>2</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-(СH <sub>2</sub> )3-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	$-(CH_2)_3$	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	$-(CH_2)_3^-$	-CH-CH2 -CH2 -			
R <sup>2</sup>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	c <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	c <sub>6H2</sub>	c <sub>eH</sub> s	c <sub>eH</sub> 2	c <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	c <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	$c_{\rm H_5}$	$c_{\rm eH_5}$	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	$c_{6}^{H_5}$	$c_{\rm H_2}$	c <sub>6</sub> H <sub>5</sub>			
R <sup>1</sup>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	ceH <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>S</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CeHs	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	$c_{6}$ H $_{5}$	$c_{6^{\rm H}5}$	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>					
备号	-	2	<sub>6</sub>	4	S.	Ģ	~	∞	6	10	=	12	13	14	15	16	17	81	13

[表2]

[0026]

2-NHSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	2-инs0 <sub>2</sub> сн <sub>3</sub>	2-NHSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	2-NHSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	2-NHSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	2-NHSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	2-NHSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	2-NHSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	$2-NHSO_2CH_3$	2-NHS0 <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	$2$ -NHS $0_2$ CH $_3$	2-NHS0 <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	2-NHSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	2-NHSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	2-NHSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	2-NHSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	2-NHSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	2-NHS0 <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	2-NHS0 <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	2-NISO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>			
×	æ	×	H	<b>E</b>	H	×	×	Ħ	×	=	æ	æ	æ	æ	=	E	=	=	æ	=	æ	
-CH2 -CH-CH2 - CH3	-CH2-CH2-CH- CH3	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	$-CH^{2}-CH=CH-CH^{2}-[(B)(\#)]$	-CH2-CH=CH-CH2-[(2)(#)	-CH <sub>2</sub> -C≡C-CH <sub>2</sub> -	-c-ch2-ch2- ch3	-СН <sub>2</sub> - С - СН <sub>2</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -			-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -
c <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	c <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	ceH <sub>5</sub>	с <sub>.</sub> Н5	c <sub>H</sub> 2	c <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	5 <sub>H</sub> 9 <sub>0</sub>	5 <sub>H</sub> 9 <sub>O</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	2, 4-F2C6H3	2-c1C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-cic <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	3-CF3C6H4	4-CF3C6H4	2-CH3C6H4	9-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-C2H5C6H4	4-CH <sub>3</sub> 0C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-C1C6H4	4-Cil3CeH4
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CeHS	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	c <sub>6</sub> 45	CeH5	ceH <sub>5</sub>	ceH <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	c <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	ceH <sub>5</sub>	ceH <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CeH5	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CeH5	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-CIC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-CH3C6H4			
02	21	22	23	54	52	56	72	88	58	8	31	32	æ	34	35	98	37	æ	33	40	41	45

[0025]

٥		
2		
2		
_		

特開平5-345759 14

(8)

2

 $2-NHSO_2CH_3$ 

-CH<sub>2</sub>-¢-CH<sub>2</sub>- '

2-11-1

99

 $-(CH_2)_2^ -(CH_2)_3^-$ 

63

2-NHSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> 2-NHSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>

 $2-\text{NBSO}_2\text{CH}_3$ 

 $-CH - CH_2 - CH_2 - CH_2 - CH_3 - CH_2$ 

с<sub>в</sub>в

3-71-1

69

70 71 72 72

 $2\text{-NHSO}_2\text{CH}_3$ 

2-NBSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> 2-NBSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>

-CH2-CH-CH2-[(B) #]

CH2-CH=CH-CH2-[(Z) (#)

3-11-4 8-11:4

2-NHSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>

сн<sub>3</sub> -¢-сн<sub>2</sub>-сн<sub>2</sub>-

3-11-1

23

2-NESO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>

 $-(CH_2)_3$  $-(CH_2)_2^-$ 

> 2-fr:v 2-11-1 2-71-14

2-fr:14

2-11-4 2-71.1 2-11-4 2-71:1 2-12.8 2-11-1

74

9/ 11 23 23

 $^{2-{\rm NHSO}_2{\rm CH}_3}$  $^{2-{\rm NHSO}_2{\rm CH}_3}$ 2-NBSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> 2-NBSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>

-CH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub> -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-

-СИ2-СИ=СИ-СИ2-[(B)(#] -CH2-CH=CH-CH2-[(Z)(4x]

8-11-1 2-+1-16

2-NESO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>

45759																								
特開平5-3457 12	2-NHSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	2-NHS0 <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	2-NHSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	2-NHS0 <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	2-MISO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	2-NHSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	2-NHS0 <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	2-NHS0 <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	2-NHS0 <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	2-NESO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	2-NHSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	2-NHS02CH3	2-NHS0 <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	2-NHSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	2-NHS0 <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	2-NHS0 <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	2-NHSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	2-NHS0 <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	2-NHSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	2-NHSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>				
	H	=	<b>=</b>	<b>m</b>	=	<b>E</b>	æ	=	×	=	=	=	=	22	=	==	<b>=</b>	==	Ŧ	=	×	×	<del>=</del>	
(1)	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-CH-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> - CH <sub>3</sub>	-CH2-CH=CH-CH2-( (B) (#)	-CH2-CH=CH-CH3-[(Z)#]	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	- cn - cn2 - cn2 - cn3 - cn3	-CH2-CH=CH-CH2-((B)(#)	-CH2-CH=CH-CH2-[(2)(#)	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	CH2-CH=CH-CH2-[(B) (#]	CH2_CH=CH-CH2-[(Z)(#]	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-ta-th2-th2-	-CH2-CH2-CB- CH3	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	CH2-CH=CH-CH2-{(B)(#)	-CH <sub>2</sub> -CH=CH-CH <sub>2</sub> -[(Z)(#)	CH3 -C-CH2-CH2- CH3	[報4]			
	4-CH30C6H4 4-CH30C6H4	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CeH <sub>5</sub>	c <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> 11 <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	$c_{\rm H_S}$	4-CICBH4	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	c <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	c <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	c <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	SH <sub>9</sub> )	c <sub>6</sub> H <sub>2</sub>	SH90	C6H5	c <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	- SH92		c <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	
11	4-CB30C6H4	シクロベンチル	シクロヘキシル	2-2134	2-E49A	2-6474	2-E47A	2-2471	3-E471	3-5197	3-6494	3-647/1	4-E1171A	4-E43h	4-E193h	2-11:18	2-f1=N	2-71:1	2-71:10	2-+1=A	2-711.14	2-11:14	2-712.4	
	43	44	45	46	47	48	49	20	2	52	53	54	22	99	23	28	23	99	19	62	63	25	65	_
																								27]

[0028]

2-NHSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> 2-NHSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>

2-NHSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>

CH3 -¢-CH2-CH2-CH3

2-fz:4

8

 $-({\rm CH}_2)_2^-$ 

3-11-1 3-11-1 3-71-16 3-41-8

2-11-4

83

2-11-4

2-NBSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>

-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>--CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub> -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-

2-11-1 2-11-1 2-11-4

83 84  $2-{\rm NBSO}_2{\rm CH}_3$ 

2-NESO2CH3

-CH2-CH-CH-CH2- ((2) (#)

2-11-4

98

-CH2-CH=CH-CH2-((B) (#)

3-11-6 3-11-16

85

 $2-MBSO_2CH_3$ 

45759										)											•	
特関平5-345759 18	2-NHSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	2-NHSO2CH3	2-NHSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>		2-NHSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	2-NHSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	2-NHSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	2-NBSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	2-NIISO2CH3	2-NBSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	2-NESO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	2-NHSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	2-NBSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	2-NHSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	2-NESO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	2-NBSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	2-MBSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	2-NBSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>				
	Ш	<b>=</b>	***		×	<b>20</b>	<b>—</b>	=		æ	m	<b>*</b>	×	#	æ	m	×	æ	æ	=	H	. 🖂
( 10 )	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-CH2-CH=CH-CH3-[(B)(#)	-CH2-CH=CH-CH2-[(Z)(#]	CH3	-C-CH2-CH2-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-CH-CH2-CH2-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	$-CH_2-CH=CH-CH_2-[(B)(#)]$	-CH2-CH=CH-CH2-[(Z)#]	CH3 C-CH2-CH2- CH3		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-CH-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> - CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-CH2-CH=CH-CH2-[(B)(#)	-CH2-CH=CH-CH2-[(2)#]	сн <sub>з</sub> -с-сн <sub>2</sub> -сн <sub>2</sub> - сн <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-CH-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -
	3-549%	3-8474	3-6171		3-2472	2-11-2	4:14-2	4-14-2	2-+1-1	2-41-16	2-fz:16	2-71-1	3-41-16	3-42.4	3-12-16	3-11-6	3-12-16	3-41-16	3-+1-14	4-11-2	2-11-1	2-11-1
17	3-549%	3-845%	3-1994		3-2497	2-2198	2-E117#	2-E197#	2-6434	2-6471	2-54574	2-21974	2-E197A	2-E11/7/h	2-1174	2-E19A	2-6134	2-E47#	2-2491	3-6424	3-245%	3-2477
	106	107	108		109	110	111	112	113	114	115	116	117	118	119	120	121	122	123	124	125	126

特開平5-345759 2-NHSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> 2-NHSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>  $^{2-\rm NHS0}_2{\rm CH}_3$  $2\text{-MISO}_2\text{CH}_3$ 2-NHSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> 2-NHSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> 2-NHSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> 2-MBSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> 2-NHSO2CH3 2-NBSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> 2-NBSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>  $2-{\rm NBSO}_2{\rm CH}_3$  $2-{\rm NBSO}_2{\rm CH}_3$ 2-NESO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> 2-NESO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>  $2-{\rm NHSO}_2{\rm CH}_3$  $^{2-\rm NIISO}_2{\rm CH}_3$  $2\text{-NHSO}_2\text{CH}_3$  $2-{\rm NESO}_2{\rm CH}_3$  $-CH_2-CH=CH-CH_2-[(E)/k]$  $-CH_2-CH=CH-CH_2-[(E)/k]$ L'2"
-(CH2)3"
-CH-CH2 - CH2 - | C(H<sub>2</sub>)<sub>3</sub> - (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub> - (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub> - (CH<sub>2</sub> - CH<sub>2</sub> - CH<sub>2</sub> - CH<sub>3</sub> - CH<sub>3</sub> - (CH<sub>3</sub> - CH<sub>3</sub> - CH<sub>3</sub> - (CH<sub>3</sub> - CH<sub>3</sub> - (CH<sub>3</sub> - CH<sub>3</sub> - (CH<sub>3</sub> -CC13 -C-CH2-CH2- CC13 CC13 -CH2-CH=CH-CH2-[(B)(#)] [報6] -CH2-CH=CH-CH2-[(Z)(\*) СН3 - С-СН2 - СН2 - С -CH-CH2-CH2-CH3 -C-CH2-CH2-CH3  $-(CH_2)_4^ -(CH_2)_2^ -(CH_2)_4^ -(CH_2)_2^ -(CH_2)_2^-$ ( 6 ) 2-6494 2-6478 3-11-1 3-11-1 2-5434 3-41-4 3-41-4 3-11-4 3-11-1 3-41-4 2-2494 2-2474 2-647/ 3-6474 3-11-1 4/:h.3-2 3-2478 3-6474 15 103 3-847/k 104 3-849/k 3-11-1 3-11-1 3-11:1 2-5434 2-6434 2-243/4 2-€1/3/4 2-5474 3-11-4 3-11-4 3-71-16 2-219# 3-11-1 3-11-4 2-ピリジル 3-5474 105 99 95 87 88 90 91 92 93 94 96 97

[0029]

[扱7]

[0030]

•••	
- 1	
S	
H	
न	
林田	
120	
ΤE	
٠.	
$\overline{}$	
_	
_	
_	
_	

45759																					
特開平5-345759 20	2-NHSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	2-NHSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	2-NBSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	2-NBSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	2-NHSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	2-NBSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	2-NHSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	2-NBSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	2-NBSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	2-NHSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	2-NUSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	2-NHSO, CH <sub>3</sub>	2-NHSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	2-NHSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	2-NHSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	2-NHSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	2-NHSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	2-NHSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	2-MBSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	2-NHS0 <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	2-NHSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
	E	Ħ	×	<b>m</b>	=	×	tes .	=	=	Ħ	Ħ	×	22	<b>22</b>	Н	H	<b>=</b>	=	я	<b>*</b>	=
(11)	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-CH2-CH=CH-CH2-[ (B) (#)	-CH2-CH=CH-CH2-[(Z)(#)	-C-CH2-CH2- CB3	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-CH-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-CH2-CH=CH-CH2-[(B) (#)	-CH2-CH-CH2-[(Z) [*]	CB3 -C-CH2-CH2- CB3	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-tn-cn2-cn2- cn3	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-CH <sub>2</sub> -CH=CH-CH <sub>2</sub> -[(B)(#)	-CH2-CH=CH-CH2-[(Z)(#)	CH3 -C-CH2-CH2- CH3	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-CH - CH2 - CH2 -
	2-12-1	2-11-W	4=14-2	2-+c	3-11-14	3-4124	3-12.4	3-41-16	3-4124	3-11-4	3-5124	2-11-1	2-71.24	2-11-14	2-+1.4	2-+1-A	2-71214	2-4134	3-41-4	3-4114	3-11-4
	3-21/78	3-6924	3-2494	3-249.	3-2404	3-8494	3-2924	3-245/4	3-2474	3-2193	3-2497	4-E45#	4-E1178	4-6494	4-E49A	4-E49A	4-E49A	4-E1191A	4-6474	4-6431	4-E49#
	127	128	129	130	131	132	133	134	135	136	137	138	139	140	141	142	143	144	145	146	147

[聚8]

[0031]

45759				
特開平5-345759 22	2-NHSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	2-NESO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	2-MBSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	2-NHSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
	=	Ħ	×	=
(12)	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	3-12-1/ -CH2-CH=CH-CH2-[(B)(#)	-CH2-CH=CH-CH2-[(2)(#)	CH3 -C-CH2-CH2- CH3
	3-11-4	3-11-16	3-11-4	3-11-14
21	4-219#	4-E45h	150 4-E97A	151 4-енэл
	148	149	150	151

[0032] - 殷式(1)のKペリジン路導体の薬理学的 10 【0033]また、-殷五(1)のK' が水菜のばあいナ 塩、酒石酸塩、ショウ酸塩、マレイン酸塩などの角塩酸 [003: 塩およびグリシン塩、アラニン塩、グルタミン酸塩、ア 20 [模9] スパラギン酸塩などのアミノ酸塩などがわけられる。 に許容される塩も本発明に包含される。これらの塩としては、フッ化水素酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化 水茶酸塩などのハロゲン化水茶酸塩、母酸塩、透塩菜酸塩、硝酸塩、リン酸塩、炭酸塩、皮の用物酸塩、メタンスルボン酸塩、トリフルオロメタンスルボン酸塩、エタンスルボン酸塩、エタンスルボン酸塩、ロケンスルボン酸塩、ロケ・ファンスルボン酸塩、ロケ・ファンスルボン酸塩、ロウンスルボン酸塩、ロウンスルボン酸塩、ロウンスルボン酸塩、ロウンスルボン酸塩などのアリ **一ルスルホン酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩、クエン酸** 

トリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩もあげら

(0034) また一般式(II)および(III) で示される本、 発明のピペリジン部等体の月体例としては、一般 および(III) 中のR'、R'、ZおよびR'がそ 下記の扱2に示す基であるピペリジン部等体があげられ るが、本発明はこれらの例示化合物に限定されるもので はない。 [0035]

4575																								
特開平5-34 26	2-	-2	-2	-2	-2	-2	-2	-2	-2	-2	-2-	-2	-2	-2	-2	-2	-2	-2	-2-	-2	-2	-5	-2	2-
		·																		_				
	=	==	<b>=</b>	=	==	=	=	=	=	=	=	×	=	=	H	=	=	=	=	Ξ	=	Œ	=	<u></u>
( 14 )	сн <sub>3</sub> - с-сн <sub>2</sub> - сн <sub>2</sub> - сн <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> -¢-CH <sub>2</sub> - CH <sub>3</sub>	-(СН <sub>2</sub> )5-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-(СH <sub>2</sub> )3-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-(CII <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-(СН <sub>2</sub> ) 3-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-сн-си <sub>2</sub> -сн <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -CH=CH-CH <sub>2</sub> -[(E)( <del>*</del> ]	-CH <sub>2</sub> -CH=CH-CH <sub>2</sub> - [(Z)(#)
	9 <sub>H</sub> 9	S <sub>H</sub> 9 <sub>2</sub>	c <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	2, 4-F2C6H3	2-CIC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-CIC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	3-CF3C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-CF3C6H4	2-CH3C6H4	3-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-CH3C6H4	4-C2H5C6H4	4-CH <sub>3</sub> 0C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-c1c <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-CH3C6H4	4-CH <sub>3</sub> 0C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	c <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	c <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>S</sub>
22	2 <sub>H</sub> 2	c <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C6H <sub>5</sub>	C6H5	c <sub>6</sub> R <sub>5</sub>	c <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C6H5	c <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C6H5	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	$c_6 H_5$	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	$4-FC_6H_4$	4-C1C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	$4$ -CH $_3$ C $_6$ H $_4$	4-CH <sub>3</sub> 0C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	シクロベンチル	1/201/18	2-E1971	2-247/	2-5474	2-E49A
	19	02	21	22	23	24	53	92	22	82	62	ಜ	31	32	33	34	32	36	37	88	33	40	41	42
				-																				

(II)-NO<sub>2</sub>および (III)-NH<sub>2</sub>の置換位置 5-CH3 4-0CB<sub>3</sub> 4-C1 3-CH3 4-CH3 R3 -CH<sub>2</sub>-C≡C-CH<sub>2</sub>-40 [表10] -CH-CH2-CH2-CH3 -CH2-CH-CH2-CH3 -CH3-CH3-CH3 CH2-CH=CH-CH2-[(E) (#] CH2-CH=CH-CH2-[(Z)(#)  $-(CH_2)_4^ -(CH_2)_3^ -(CH_2)_3^-$ -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>- $^{-(\text{CH}_2)_{3^-}}$  $-(CH_2)_{3}^{-}$ -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>- $-(CH_2)_3^-$ -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-裘 c<sub>6</sub>H<sub>5</sub> C6H5 C6H5 C6H5  $^{\mathtt{R}_{1}}$ 番号 13 14 15 16 17 18 [0036]

特関平5-345759 24

 $\bigoplus_{j=1}^{6} \frac{\mathbb{R}^3}{4} (11) \frac{\mathbb{R}^1}{\mathbb{R}^2} CHO \underbrace{-\sum_{j=0}^{6} \sum_{j=1}^{5} \mathbb{R}^3}_{(111)}$ 

[表11]

-345759											<del></del>											1
特周平5-30	-2	-2	-2	-2	2-	-2	-2	-5	4	-2	-2	2-	-2	-2	2-	-2	-2	-2	-2	4	-2	
	<b>—</b>	==	==	Ħ	=	=	=	<b>=</b>	=	=	=	==	=	=	ш	=	=	==	<u>m</u>	=		
( 16 )	СН3 -С-СН2-СН2- СН3	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-CH-CB <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> - CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-CH2-CH=CH-CH2-[(E)(#]	-CH2-CH=CII-CH2-[(2)4#]	сн <sub>3</sub> с-сн <sub>2</sub> -сн <sub>2</sub> - сн <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-CH-CH2-CH2-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-CH <sub>2</sub> -CH=CH-CH <sub>2</sub> -[(B)(#]	-CH <sub>2</sub> -CH=CH-CH <sub>2</sub> -[(Z)(#]	CH3 -C-CH2-CH2- CH3	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	- (CH <sub>2</sub> ) 3-	-CH-CR2-CH2- CH3	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-CH <sub>2</sub> -CH=CH-CH <sub>2</sub> -[(B) (#)	-CH2-CH=CH-CH2- ((Z) (#)	[表13]
	S <sub>H</sub> 9 <sub>0</sub>	8-11-8	2-∮124	2-f1=1k	2-5124	4-14-2	2-11-1	2-11-14	3-+1-16	8-+1-1	3-71-14	3-41-16	3-∮124	3-9124	3-11.24	3-11-6	3-11-16	3-71-1	3-124	3-12.1	3-1124	
53	3-+1.24	2-11:14	2-71.14	2-+x=1	2-11:4	2-12-8	2-11-1	2-41-14	4=14-2	2-11-8	2-11-8	2-4224	4-14-2	2-41.14	2-71-6	3-11-16	3-11-4	3-42-1	3-11-4	3-11-1	3-11-4	
Į	99	67	89	69	70	17	72	73	74	75	92	17	78	79	8	81	82	88	84	82	98	[0039]
																						2

.345759							·															-	_	
特開平5- 28	2-	-2	2-	-2	-7	-2	<b>%</b>	-2	2-	-2	2-	2-	-7	-2	-2	-5	•	<b>~</b>	-2	-2	2-	-2	-7	-2
	=	<b>=</b>	=	==	H	=	=	#	==	=	æ	==	m	=	<b>=</b>	==		=	==	=	*	=	=	=
( 15 )	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-CH-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	$-CH_2-CH=CH-CH_2-[(E)/4x]$	-CR2-CH=CH-CH2-[(Z)(#)	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-CH2-CH=CH-CH2-[(B) (#)	-CH <sub>2</sub> -CH=CH-CH <sub>2</sub> -[(Z)(#]	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-CH-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH- CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-CH <sub>2</sub> -CH=CH-CH <sub>2</sub> - ( (B) (45)	-CH2-CH=CH-CH2-[(Z)(#]	CH3 	CH3	- cn2 - c- cn2 - CH3	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-CH-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	- (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-CH <sub>2</sub> -CH=CH-CH <sub>2</sub> - [(B) (#)	-CH <sub>2</sub> -CH=CH-CH <sub>2</sub> -[(Z)(#]
	4-C1C6H4	c <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	$c_{6}R_{5}$	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	c <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	c <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C6H5	c <sub>6</sub> H <sub>S</sub>	2H3)	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> K <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	$c_6 H_5$	c <sub>6</sub> H <sub>5</sub>		S. 19.	c <sub>6</sub> 45	C <sub>6HS</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	Cells	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
27	2-8494	3-6497	3-647/	3-647%	3-E17A	4-E11714	4-E131	4-E11711	2-11-1	2-fr:h	2-+1:1	2-\$12N	2- FIZI	2-∮121/	2-11=16	2-124	9-41-8		3-+121/	3-11-14	3-11-11	3-11:14	3-11-14	3-111
Ì	43	44	45	46	47	48	49	22	21	25	53	54	55	99	57	28	9	3	99	61	62	63	64	65

[0038]

[表12]

33			Ì	34	ſ
 2-5177	2-f1-h	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	=	2-	
2-8474	2-41-6	-CH2-CH=CH-CH2- ( (B) (#)	<b>123</b>	-2	
 2-2474	%=1±-2	-CH <sub>2</sub> -CH=CH-CH <sub>2</sub> -[(Z)( <b>4</b> )	m	2-	
2-E49A	2-71-4	-c-cH2-cH2-	æ	-2	· · · · · ·
 2-6474	3-11-4	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	Þ	-2	
2-E43A	3-11-16	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	=	-2	
 2-8494	3-11.14	-CH-CH2-CH2-	æ	-2	
2-E49A	3-11-6	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	œ	-2	
 2-5494	3-12.14	-CH2-CH=CH-CH2-[(B)(#)	E	-2	
 2-8494	3-11-16	$-CH_2-CH=CH-CH_2-\{(Z)\}_{4}$	=	-2	
 2-219k	3-717	-C-CH2-CH2-	æ	-2-	
3-6924	2-+1-1	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	æ	-2	
3-619%	2-11-2	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	æ	- <b>Z</b>	
3-64%	4=±4-2	-CH-CH2-CH2-	Æ	-2	
3-6971	4=1€-2	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	m	-2	
3-6974	2-41=14	-CH2-CH=CH-CH2-[(E) 4k]	æ	-2	
3-8491	2-71-16	-CII <sub>2</sub> -CII=CIN-CII <sub>2</sub> -((2) (#)	=	2-	
 3-2474	4-14-2	-c-cH <sub>2</sub> -cH <sub>2</sub> - cH <sub>3</sub>	==	<b>~</b>	
 4/6/63-E	3-12.16	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	=	-2	
3-2474	3-11-4	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	==	-2	
3-6491	3-71-16	-CH-CB2-CH2-	· =	2-	_

45759																			
特朗平5-345759 32	-2	-2	-2	-2	-2	-4	-2	2-	- 2	-2	2-	-2	3-	-2	-2-	-2	-2	2-	2-
	×	=	<b>=</b>	=	×	==	æ	=	ш		×	=	=	==	æ	<b>E</b>	<b>=</b>	=	<b>E</b>
( 17 )	сн <sub>3</sub> - сн <sub>2</sub> - сн <sub>2</sub> - сн <sub>2</sub> - сн <sub>3</sub> -	СН <sub>2</sub> - СН <sub>2</sub> - - СН <sub>2</sub> - СН <sub>2</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-CH-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-CH <sub>2</sub> -CH=CH-CH <sub>2</sub> -[(B)( <b>#</b> ]	$-CH_2-CH=CH-CH_2-[(Z)/\#]$	CH3 -C-CH2-CH2- CH3	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-сн-сн <sub>2</sub> -сн <sub>2</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-CH <sub>2</sub> -CH=CH-CH <sub>2</sub> -[(E)( <del>k</del> ]	-CH <sub>2</sub> -CH=CH-CH <sub>2</sub> -[(Z)( <b>k</b> ] CH3		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-(Cli <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-ÇH-CH2-CH2- CH3
	3-72.20	3-71.76	2-2491	2-E49A	2-E47A	4643-Z	2-E49A	2-E49A	2-E119A	3-6424	3-81/74	3-21,7%	3-2471	3-64716	3-247%	3-61714	2-12-4	2-f1=A	2-fizh
31	3-+1-10	3-filk	2-245%	2-E49A	2-8491	2-E1134	2-6974	2-6474	2-1476	3-8974	3-649%	3-8474	3-8471	3-6474	3-649%	3-8174	2-8474	2-E49A	2-6494
Ì	87	88	83	90	16	92	93	94	95	96	97	86	66	100	101	102	103	104	105

[0040]

[表14]

[報15]

[0041]

6
S
~
'n
4
ě
ï
3年度
1
壓
粧
$\overline{}$
6
_
$\overline{}$

( 02 )

36	2-	2-		-8	-2	2-	2	-2	-2	2-	-2	2-	2-	۲,	2-	2-	2-	-2
	=	=	<b>.</b>	×	=	==	=	=	Ħ	=	<b>×</b>	=	=	=	=	=	ш	=
	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-CH2-CH=CH-CH2-[(0) (#)	-CH2CH=-CHCH2-[(Z)(#Z)	CH3 	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-CH-CH2-CH2- CH3	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-CH2-CH=CH-CH2-[(8)(#]	-CH2-CH=CH-CH2-((Z) (#)	СВ3 С-СИ2-СИ2- СВ3	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-CH-CH2-CH2- CH3	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-CH2-CH=CH-CH2-[(B)(#]	-CH2-CH=CH-CH2-[(2)(#]	сн <sub>3</sub> - сн <sub>2</sub> - сн <sub>2</sub> - сн <sub>2</sub> -
	3-12-16	3-11-4	3-11-4	3-1-1-8	2-11-1	2-+1-1	2-71.14	4-I+-2	2-11-8	2-+1=A	2-1-14	3-11-6	3-7124	3-12.14	3-71-16	3-11-16	3-+1-1	3-41:14
35	3-6494	3-6157	3-6424	3-ビリジル	4-K133W	4-E11314	4-2434	4-6434	4-6134	4-613.4	4-619.4	4-6424	4-645%	4-6434	4-613.4	4-E17A	4-E1/7B	4-611314
	127	128	129	130	131	132	133	134	135	136	137	138	139	140	141	142	143	144

(1)、(11)および(111)のピペリジン部等体は、以下に [0042] つぎに一般式(1)、(11)および(111) のど **ヘリジン誘導体の製造方法について説明する。一般式** 

示す方法により製造することができる。 【0043】 [化8]

特開平5-345759 38 R3 通訊數 R1 R3 塩基 塩铝 選託 NH + X-Z-0 - ( <sup>R1</sup>)снов+но≺ Ξ 製法 A - 2 E 製法B

製造することができる。

[0044] (これらの式中、R、R'、R'、R' および2は前記と同じ、R はC, -, アルキル基、X

(一般式(I)においてR<sup>4</sup>かC<sub>1~4</sub>アルキル基のばあい)

(一起式(!)においてR<sup>4</sup>が水素原子のffあい)

製法C

この種の反応を着しく阻害しないものであればとくに限 【0046】本反応で使用できる不活性溶媒としては、

定されないが、たとえばベンゼン、トルエン、キッレン などが好ましい。

す。)これらの製法について以下にさらに詳細に説明す

は塩茶、臭素またはヨウ菜であり、Yは塩素または1. -SO, -O-(式中、R'は前記と同じ)を扱わ

一般式(IV)で示される化合物と一般式(V) で示される化

[0045]製法-1

【0047】本反応は一般式(IV)で示される化合物1モルに対して、一般式(V)で示される化合物0.5~2モル

合物を遺硫酸の存在下、不活性治媒中で脱水反応させる [0048]遺硫酸の最は、一般に過剰最使用するか、ことにより、目的とする一般式[I]で示される化合物を 50 好ましくは一般式[IV]で示される化合物1モルに対して 使用する。

(21)

また反応時間は1~10時間の範囲から適宜選択すればよ [0049] 反応過度は20℃~街媒の帯点の範囲から、

[0050] 銀塔A-2

合物を塩基の存在下、不活性溶媒中で反応させることに -殷式(VI)で示される化合物と一般式(V) で示される化 より、目的とする一般式(11)で示される化合物を製造す ることができる。

으 この種の反応を着しく阻害しないものであればとくに殴 定されないが、たとえばメチルエチルケトン、メチルイ **タン、ベンゼン、トルエン、ジメチルホルムアミドなど** ソブチルケトン、テトラヒドロフラン、1,2-ジクロロエ 【0051】本反応で使用できる不活性溶媒としては、

[0052]使用される塩基としては、通常、塩基とし て作用するものであればとくに限定されないが、たとえ ム、炭酸水素カリウムなどの無機塩基、トリエチルアミ ば炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウ が好ましい。

ン、N,N-ジインプロピルエチルアミン、アリジンなどの 第3級アミンの有機塩基などが好ましい。

[0053]本反応は一般式(NI)で示される化合物1モ ルに対して、一般式(V) で示される化合物.5 ~2モル

モルに対して、等モル以上使用すればよく通常1~5モ [0054] 塩基の量は一般式(NI)で示される化合物1 ル使用する。

また反応時間は0.5~100時間の範囲から適宜強択すれ [0055] 反応過度は60C~裕謀の第点の範囲から、

[0056] 製料-3

る化合物を協基の存在下、不活性溶媒中で反応させるこ **一股式(VII) で示される化合物と一般式(VIII)で示され** とにより、目的とする一般式(11)で示される化合物を製 治することかできる。

ましい。

定されないが、たとえばメチルアルコール、エチルアル チルイソブチルケトン、テトラヒドロフラン、ジクロロ この種の反応を着しく阻害しないものであればとくに限 メタン、1,2-ジクロロエタン、ベンガン、トルエン、ジ コール、プロピルアルコール、メチルエチルケトン、メ 【0057】本反応で使用できる不活性裕躾としては、 メチルホルムアミドなどが好ましい。

ル使用する。

**4** 

[0058] 使用される塩基としては、製34-2 の説明 こおいて例示したようなものがあげられる。

[0059]本反応は一般式(VII)で示される化合物1 モルに対して、一般式(VIII)で示される化合物0.5~2

ය [0060] 塩基の量は、一般式(VII) で示される化合 **物1モルに対して、等モル以上使用すればよく、通常」** ~5モル使用する。

また反応時間は0.5~100時間の範囲から適宜選択すれ [0061] 反応過度は超温~溶媒の沸点の範囲から、

[0062] 製紙田

- 殷式(11)で示される化合物を不活性溶媒中で還元反応 させることにより、目的とする一般式!!!) で示される 化合物を製造することができる。

のが好ましく、たとえば、亜鉛と塩化カルシウムあるい [0063] 本反応は、ニトロ基をアミノ基に狙元する 慣用の手段のいずれをも用いることができるが、錫、亜 鉛、鉄などの金属を用いて中性~弱酸性で反応を行なう は鉄と酢酸などの組合せを用いる方法があげられる。

【0064】本反応で使用できる不活性裕煤としては、 この種の反応を著しく阻害しないものであればとくに限 定されないが、たとえば水、メチルアルコール、エチル ン、ジオキサンまたはこれらの右機溶媒と水の混合物な アルコール、プロピルアルコール、テトラヒドロフラ とが好ました。

また反応時間は0.5~10時間の範囲から適宜選択すれば 【0065】反応過度は室過~裕煤の沸点の範囲から、

ន

□ 0 6 6 b数数C

化合物を塩基の存在下、不活性溶媒中で反応させること により、目的とする一般式(1a)で示される化合物を製造 一般式(111) で示される化合物と一般式(1X)で示される することができる。

この程の反応を著しく阻害しないものであればとくに限 ン、チトラヒドロフラン、ジクロロメタン、クロロホル 4、1,2-ジクロロエタン、ヘンポン、アリジンなどが好 【0067】本反応で使用できる不活性溶媒としては、 定されないが、たとえばアセトン、メチルエチルケト ຊ

【0068】使用される塩基としては、通常、塩基とし ば、トリエチルアミン、ピリジンなどの第3級アミンの て作用するものであればとくに限定されないが、たとえ 有機塩基が好ましい。

モルに対して、一般式(IX)で示される化合物1~1.5 モ [0069]本反応は一般式(111)で示される化合物1

に対して、等モル以上使用する。反応温度は通常、冷却 [0070]塩基の量は一般式(111) で示される化合物 下または窒温で行われ、反応時間は数分-10時間の範囲 から適宜遊択すればよい。

合物を塩基の存在下、不活性溶媒中で反応させることに -股式(la)で示される化合物と一般式(I) で示される化 より、目的とする一般式(1b)で示される化合物を製造す ることかできる。

この種の反応を着しく阻害しないものであればとくに限 [0072]本反応で使用できる不活性溶媒としては、

( 22 )

特開平5-345759

をされないが、たとえばメチルアルコール、エチルアル コール、プロピルアルコール、テトラヒドロフラン、ジ メチルホルムアミドなどが好ましい。

【0073】使用される塩基としては、たとえば水菜化 ウムなどのアルカリ金属のアルコラートなどの無機協為 ナトリウム、ナトリウムアミドまたはナトリウム、カリ が好ましい。 [0074] 本反応は一般対(la)で示される化合物1モ ルに対して、一般式(X) で示される化合物 1~2モルを 使用する。 [0075]塩基の量は一般式(Ia)で示される化合物1 [0076] 反応過度は0℃~裕桀の沸点の範囲から、 モルに対して、1~1.5 モル使用する。

は単鍵、精製の条件により、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨ [0077] 上記の製法-1~Dで製造される目的化合 [0078]また、製社A-2、A-3、BおよびCで製造 される目的化合物は、反応化合物の種類、反応条件また また反応時間は0.5~10時間の範囲から適宜過択すれば 物は、いずれも常法により、単鍵、精製すればよい。 2

【0079】このようなばあい、炭酸ナトリウム、炭酸 カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどの無 機塩基またはその水溶液を加え、脱ハロゲン化水素処理 【0080】このようにしてえられる一般3(1)のピベ 目的とする遊鐘化合物を製造することができる。

CHO CH2-CH2-CH2-0

熱温液した。冷後、反応液を水で洗浄し、減圧下に溶媒 を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフ ィーに付し、メタノール-クロロホルム (1:50) で裕 [0087](a) ジフェニルメチルプロミ F32.1g、4-ピペリジン28.0g およびトリエチルアミン30.4g をメチ ルイソプチルケトン210ml に溶解し、撹拌下、15時間加 出して治状の4-ジフェニルメトキシ-1- [3-(2-ニトロ ヒドロキシ-1- [3-(2-ニトロフェノキシ) ブロビル] 2.21(8H,m), 2.51(2H,t), 2.77(2H,m), 3.43(IH,m), 4. 15(2H,t), 5.52(1H,s), 6.95~7.54(13H,m), 7.81(1H, [0088]'H-NMR (CDC1, ) 6因:1.63~ フェノキシ) ブロピル] ピペリジン33.9gをえた。

後、遠彼を遺籍し、水を加えて酢酸エチル抽出を行ない 50 B、塩化カルシウ 49.0 B、エタノール600ml および水 160ml の混合物を撹拌下、2時間加熱強強した。濾過 (b) 上記(a) でえられたニトロ体20.0g、亜鉛 杯38.0

性結膜炎などの各種アレルギー性疾患の予防および治療 リジン競導体は、アフルギー反応による化学伝道物質の 遊鐘抑制作用と抗ヒスタミン作用を合わせ持つため、す **ぐれた抗アレルギー作用を有しており、アレルギー性の** 駘怠、皮膚炎、鼻炎、胃腸炎、脊季カタル、アレルギー にすぐれた効果を示す。

狭心値や心筋収器などの貸担性心疾患の治療にも有効で [0081] 訳た、一哉五(二)のアヘンジン認尊存は、 \$ 50

あるいは公知の製剤方法を利用して各種の剤形にして用 【0082】本発明のアペリジン観導体はそれ自体単独 いることができる。たとえば紋剤、カブセル剤、類粒 剤、散剤、シロップ剤などの経口剤や、注射剤、皮 **剤、点限剤、軟膏剤、坐剤などの非経口剤に用い** 

[0083]投与量は思着の症状、年齢、体度、治療効 果、投与方法、投与期間により異なるが、通常経口投与 のばあい成人1日当り、0.1 ~200mg の投与範囲で投与 するのが好通である。 からならか

【0084】以下に実施例をあげて本発明の化合物およ び製造法をさらに詳しく説明するか本発明はかかる実施 例のみに限定されるものではない。

ន

か化水素酸塩などのハロゲン化水素酸塩の形でえられる

4-ジフェニルメトキシ1- [3- (8-メタンスルホニルア [0085] 英施例1

[0086]

**ペノレメノキツ) アロカル] アヘリシンの政**前

有機層を水洗した。域圧下に溶媒を留去し14-ジフェニ ルメトキシー1- [3-(2-アミノフェノキシ) ブロビル] アヘリジン16.18をえた。

【0089】 職点:86~88cC (n-ヘキサンから再結晶) m), 3.83(2H,br s), 4.02(2H,t), 5.52(1H,s), 6.62-6.83(4H,m), 7.18~7.42(10H,m) 'H-NMR (CDC1, ) 6億:1.63~2.07(6H,a) 2.13(2H, br t) , 2.50(2H, t), 2.77(2H, m), 3.44(1H)

滴下し、1時間撹拌した。反応液を氷水中へ注ぎ、酢酸 エチルで抽出し、水洗後、酢酸エチルを留去した。残留 物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、メタ / ール- クロロホルム (1:50) で溶出して標題化合物 (c) 上記(b) でえられたアミノ体2.5 gをピリジン25ml に溶解し、室温下、メタンスルホニルクロリ 10.83gを 2.1 gをえた。

【0090】融点:106~107°C (エタノールから再結

特囲平5-345759

1.84~2.04(4H,m), 2.17(2H,br t), 2.48(2H,t), 2.76 (2H,m), 2.94(3H,s), 3.46(1H,m), 4.08(2H,t), 5.52(1 H- NMR (CDC1, ) 6 ( :1.66~1.82(2H, ) H,s), 6.89~7.55(14H,m)

(2-メタンスルホニルアミノフェノキシ) ブロピル] ピ

**吳施例 1(c) でえられた4-ジフェニルメトキシ-1- [3-**

ル酸0.234 gを溶解した。成圧乾固し、残留物をイソブ

ロピルアルコールより再絡励して、棕粗化合約.98gを

[0092] 融点:179.5~181℃

えた。

实施例 4

4-ジフェニルメトキシ-1- [3-(2-エタンスルホニルア

**ペノフォノキツ) アロガル] アベリジンの製剤** 

[0093]

ペリジン1.0 gをエタノー/MOmlに溶解し、ついたファ

**ミノフェノキシ)プロピル] アヘリジンファル数値の数** 

4-ジフェニルメトキシ-1- [3- (2-メタンスルホニルア

= (2-メタンスルホニルアミノフェノキシ) プロビル] ピ 下、36%塩酸0.13mlを滴下した。減圧乾固し、残留物を 4-ジフェニルメトキシ-1- [3- (2-メタンスルホニルア **爽筋例 1(c) でえらえた4-ジフェニルメトキシ-1- [3-ペノレェノキツ) アロアル] アベリジン協駁協の戦治** インプロピルアルコールより再結品して、標題化合約。 ペリジン0.50gをエタノール20mlに溶解し、冷却撹拌

[0091] 路点:180~182℃

: CHO - CH2 - CH2 - CH2 - O

キシー」- [3-(2-アミノフェノキシ) プロピル] ピベリ 【0094】 奥施例 1(b) でえられた4-ジフェニルメト 26(2H,m), 2.47(2H,t), 2.75(2H,m), 3.06(2H,q), 3.46 H,t), 1.67~1.82(2H,m), 1.83~2.04(4H,m), 2.07~2. ジンとエタンスルホニルクロリドを用いて、実施例1 [0095]'H-NMR (CDC1, ) 6日:1.32(3 (c) と同様の方法では配化合物をえた。

[0008] 史施例 5

CHO-CH2-CH2-CH2-0-C

**&** ジンと2-チオフェンスルホニルクロリドを用いて、実施 キシー1- [3-(2-アミノフェノキシ) プロピル] ピベリ 【0098】 融点:119~120℃ (エタノールから再格 'H-NMR (CDC1, ) 6位:1.68~1.98(6B, m) 例1(c) と同様の方法で様題化合物をえた。

[0100] 奨筋例1(b) でえられた4-ジフェニルメト

(1H,m), 4.08(2H,t), 5.52(1H,s), 6.88~7.58(14H,m)

ルホニルアミノフェノキシ] ブロピル] ピベリジンの蚊 4-ジフェニルメトキシー [3- [2- (2-チオフェン) ス

4-ジフェニルメトキシー [3- (2-ベンゼンスルホニル 2.26(2H,m), 2.43(2H,t), 2.76(2H,m), 3.48(1H,m), 3. 86(2H,t), 5.52(1H,s), 6.76~7.63 (17H,m) 英施列 6

[0097] 実施例1(b) でえられた4-ジフェニルメト

アミノフェノキシ) プロピル] アヘリジンの製造 [0009]

CBO - CH2 - CH2 - CH2 - O

スルホニルクロリ10.51gを商下し、30分撹拌した。反

ロマトグラフィーに付し、酢酸エチル- クロロホルム 1H-NMR (CDC1, ) 6億:1.66~1.98(68,m) (1:1)で溶出して標題化合物.79gをえた。 【0 1 0 1】股点:131 ~132 °C

特開平5-345759

スルホニルアミノフェノキシ) ブロビル] ピヘリジンの 4-ジフェニルメトキシート [3- (2-トリフルオロメタン [0102] 安瓶例7 医阳 2.15(2B, br t), 2.35(2H, t), 2.73(2H, m), 3.46(1H, m), 3.78(2H,t), 5.53(1H,s), 6.70~7.77(19H,m)

CHO CH2-CH2-CH2-0

スルホニルアミノフェノキツ) プロピル] ピスリジンの 4-ジフェニルメトキシ-1- [3- (2-N-メチル-N- メタン 3.16(2H,m), 3.29(2H,t), 3.75(3H,br s), 4.11(2H, t), 5.42(1H,s), 6.78~7.04(3H,m), 7.18~7.38(1 m) , 7.57(1H,dd) 実施例8 キシ-1- [3-(2-アミノフェノキシ) プロビル] ピヘリ ルホン酸0.71gを滴下し、1時間撹拌した。反応被を水 タン25mlに溶解し、 -78℃で無水トリフルオロメタンス ジン1.0 gおよびトリエチルアミン0.32gをジクロロメ [0103] 奥施例1(b) でえられた4-ジフェニルメト

で洗浄し、減圧下に溶媒を留去した。残留物をジクロロ メタン- 酢酸エチルから再結品して標題化合物.98gを

[0104] 股点:190 ℃以上

[0105]

8

'H- NMR (CDC1, ) 6億:1.89~2.20(6H,m)

被を水水中へ注ぎ、酢酸エチルで抽出し、水洗後、溶媒 メチパ0.40gを滴下し、室温下、1時間撹拌した。反応 [0106] 実施例1(c) でえられた4-ジフェニルメト プロビル] ピペリジン1.0 BをÑ.N-ジメチルホルムアミド50mに治路し、米冷下、水森化ナトリウム 60%、In oll) 0.14gを加えて30分間撹拌した。ついで、ヨウ化 を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフ イーに付し、酢酸エチルで溶出して帰風化合約.818を

t), 2.78(2H,m), 2.92(3H,s), 3.25(3H,s), 3.47(1H, m), 4.08(2H,t), 5.52(1H,s), 6.91~7.00(2H,m), 7.20 キシ-1- 〔3- (2-メタンスルホニルアミノフェノキシ) 30 1.84(21,m) 1.87~2.09(41,m) 2.20(23,m) 2.53(28, [0107] 'H-NMR (CDC1, ) 6屆:1.68~ ~7.41(12H,m)

4-ジフェニルメトキシ-1- [2- (2-メタンスルホニルア ミノフェノキシ) エチル] ピヘリジンの製造 [0108] 安施贸9

CH0 - CH2 - CH2 - 0

キシ-1- [2-(2-エトロフェノキシ) エチル] ピヘリジンを用いて、実施例 1(a) と同様の方法で油状の4-ジフ [0109](B)ジフェニルメチルブロミドと4-ヒドロ エニルメトキシー1- [2-(2-ニトロフェノキシ) エチ ル」アベリジンをえた。

[0110]'H-NMR (CDC1, ) 6屆:1.65~

93(4H,m), 3.44(1H,m), 4.21(2H,t), 5.52(1H,s), 6.96 1.80(2H,m), 1.83~1.97(2H,m), 2.31(2H,m), 2.78~2. ~7.53(13H,m), 7.81(1H,dd)

(b) と同様の方法で4-ジフェニルメトキシ-1- [2-(2-(b) 上記(a) でえられたニトロ体を用いて、更施例1 アミノフェノキシ)エチル」ピベリジンをえた。 တ္တ

特配平5-345759

4-シフェニルメトキシ-1- [3- (3-メタンスルホニルア ミノフェノキシ) プロアル] アヘリジンの製造 [0113] 实施例10 2.02(4H, m) 2.47(2H, m) 2.70~2.92(4H, m) 3.15(3H, [0112]'H- NMR (CDC1, ) 6函:1.70~ [0111](c) 上記(b) でえられたアミノ体を用い て、実施例1(c)と同様の方法で標題化合物をえた。

[4L16] s), 3.53(1H, m), 4.18(2H, t), 5.48(1H, s), 6.93~7.05

(2H, m), 7.18~7.44(12H, m)

キツ-1- [3- (3-11トロフェノキツ) ブロバル] アスリ フェニルメトキシー1- [3-(3-ニトロフェノキシ) ブロ [0114](a) ジフェニルメチルプロミドと4-ヒドロ ジンを用いて、実施例 1(a) と同様の方法で油状の4-ジ アル] アペリシンをえた。

-1- [3-(3-アミノフェノキシ) プロピル] ピヘリジン 20 て、実施例1(b) と同様の方法で4-ジフェニルメトキシ 【0115】(b) 上記(a) でえられたニトロ体を用い

(c) 上記(b) でえられたアミノ体を用いて、契筋例1

(c) と同様の方法で標題化合物をえた。

~6.98(ZH,m), 7.11~7.39(11H,m) 灾危例 1 1

[0117]

(化17)

【0118】(a) ジフェニルメチルブロミドと4-ヒドロ 30 5.51(1H,s)、6.61(2H,d)、6.72(2H,d)、7.19∼7.40(10 キシ-1- [3- (4-コトロフェノキシ) プロピル] ピペリ フェニルメトキシート [3・(4-ニトロフェノキシ) ブロ ジンを用いて、実施例 1(a) と同様の方法で油状の4-ジ アル」アベリジンをえた。

(c) 上記(b) でえられたアミノ体を用いて、実施例 1

(a.

(c) と同様の方法で標題化合物をえた。

[0121] 附点:41~43℃

1.81(2H,m) 1.82~2.04(4H,m) 2.15(2H,br t), 2.48 (2H,t), 2.75(2H,m), 3.45(1H,m), 4.09(2H,t), 5.52(1 【0119】'H-NMR (CDC1, ) 6屆:1.64~ (b) 上記(a) でえられたニトロ体を用いて、実施例1 H,s), 6.93(2H,d), 7.19~7.40(10H,m), 8.17(2H,d)

1.88~2.07(4H,四人 2.30(2H,四人 2.56(2H,t) 2.81(2H,

'H- NMR (CDCJ, ) 6母:1.70~1.86(ZH,m)

m), 2.92(3H,s), 3.49(1H,m), 3.97(2H,t), 5.51(1H,

s), 6.85(2H,d), 7.15~7.43(12H,m)

(4) と回数の方紙で4-ツフェニルメトキシー [3-(4-1.80(2H,m) 1.82~1.98(4H,m) 2.13(2H,br t) . 2.46 [0120]'H-NMR (CDCI, ) 6億:1.63~ (2H,t), 2.76(2H,m), 3.26~3.50(3H,m), 3.91(2H,t), アミノフェノキシ)プロピル] ピヘリジンをえた。

スルホニルアミノフェノキシ) プロピル] ピペリジンの

[0122]

(化18)

4-ジフェニルメトキシ-1- [3- (5-フルオロ-2- メタン

N-CH2-CH2-CH2-0-(

【0116】附点:90~95.5°C

2.16~2.37(4H,m) 2.97(3H,s) 2.93~3.21(6H,m) 3. 73(1H,m), 3.98(2H,t), 5.45(1H,s), 6.61(1H,d), 6.88 'H- NMR (CDC1, ) 6億:1.90~2.06(2H,m),

4-ジフェニルメトキシ-1- [3- (4-メタンスルホニルア **ペノレェノキツ) プロアル] アベリジンの製剤** 

1.88(2H,m) 1.95~2.13(4H,m) 2.29(3H,s) 2.45(2H, H,t), 5.49(IH,s), 6.79~6.89(2H,m), 7.17~7.37(11 m), 2.63(2H,br t), 2.88(2H,m), 3.55(1H,m), 4.12(2 [0129]'H-NMR (CDC1, ) 6 图:1.72~ トロフェノキシ)プロピル] アベリジンをえた。

アミノ-3- メチルフェノキシ) プロビル] ピヘリジンを 30 (b) と同様の方法で4-ジフェニルメトキツ-1- [3-(2-(b) 上記(a) でえられたニトロ体を用いて、実筋例1

[0130](c) 上記(b) でえられたアミノ体を用い

キシ-1- [3- (4-メチル-2- ニトロフェノキシ) ブロピ 40 ル] ピペリジンを用いて、実施の 1(a) と同様の方法で [0133](a) ジフェニルメチルブロミドと4-ヒドロ 笛状の4-ジンドニアメトキツー [3-(4-メチル-2-ニ s), 2.57(2H,br t), 2.81(2H,m), 3.47(1H,m), 4.13(2 1.82(2H,m) 1.86~2.09(4H,m) 2.23(2H,m) 2.33(3H, [0134]'H-NMR (CDC1, ) 6位:1.65~ トロフェノキシ)プロピル] ピペリジンをえた。 H,t), 5.51(1B,s), 6.93~7.65(13H,m)

アミノー4- メチルフェノキシ) プロピル] ピペリジンを (b) と国数の方弦で4-ジフェニルメトキツ-1- [3- (2-(b) 上記(a) でえられたニトロ体を用いて、実施例 1

( 56 )

[0123](a) ジフェニルメチルブロミドと4-ヒドロ キシ-1- [3- (5-フルオロ-2- ニトロフェノキシ) ブロ ピル] ピスリジンを用いて、実施の I(a) と同様の方法 で油状の4-ジフェニルメトキシート [3-(5-フルオロ-2

**幼田平5-345759** 

2.17(2H, m), 2.48(2H, t), 2.75(2H, m), 2.85(3H, s), 3. 'H-NMR (CDCI, ) 6 函:1.64~2.05(6H,m) [0126] 附点:52~56℃

62(1H, m), 4.03(2H, t), 5.51(1H, s), 6.44~6.53(2H, m), 7.20~7.41(11H,m) 实施例13

ミノ-3- メチルフォノキツ) プロピル] アベリジンの駄 4-シンドニンメトキシー [3- (3-メタンスルキニング

て、奥施网1(b) と同様の方法で4・ジフェニルメトキツ

[0124](b) 上記(a) でえられたニトロ体を用い -1- [3- (2-アミノ-5- フルオロフェノキシ] ブロビ

ニトロフェノキシ) ブロビル] ピベリジンをえた。

[0125](c) 上記(b) でえられたアミノ体を用い

ル] アヘリツンをえた。

て、実施例1(c) と同様の方法で標題化合物をえた。

[0127] 2

CHO N-CH2-CH2-CH2-0 CH3 ŃHSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>

【0131】閏点:131.5~132.5℃ (ジクロロメタン て、実施例1(c) と同様の方法で標題化合物をえた。 ル] アスリジンを用いて、**奥施**例 1(a) と同様の方弦で 20 -n- ヘキサンから再結晶)

キシ-1- [3- (3-メチル-2-ニトロフェノキシ) ブロビ

**治状の4-ジフェニルメトキシ-1- [3- (3-メチル-2- ニ** 

[0128](a) ジフェニルメチルブロミドと4-ヒドロ

t), 5.52(1H, s), 6.74~6.91(2H, m), 7.10~7.38(11H, m), 2.73(2H,m), 2.94(3H,s), 3.46(1H,m), 4.07(2H, 'H-NMR (CDC1, ) 6億:1.64~1.80(2H,m) 1.82~2.01(4H,m), 2.16(2H,br t), 2.40~2.50(5H,

实施例14

ミノ-4- メチルフェノキシ) ブロピル] ピヘリジンの製 4-ジフェニルメトキシー [3- (2-メタンスルホニルア

[0132] [化20]

1.81(2H,m), 1.83~2.01(4H,m), 2.16(2H,br t), 2.29 (3H,s), 2.47(2H,t), 2.76(2H,m), 2.93(3H,s), 3.46(1 H,B), 4.04(ZH,t), 5.52(1H,s), 6.76~6.93(ZH,B), 7. [0136]'H-NMR (CDCI, ) 6函:1.65~ て、奥施例1(c) と同様の方法で帰題化合物をえた。 【0135](c)上記(b)でえられたアミノ体を用 12~7.38(11B, m)

ミノ-5- メチルフェノキシ) ブロビル] ピヘリジンの数 4-ジフェニルメトキシ-1- [3- (2-メタンスルホニルア 实施例15

( 21 )

**特阻平5-345759** 

CHO CH2-CH2-CH2-0-

[0137]

ル] ピペリジンを用いて、更版例 1(a) と同様の方法で 10 キシ-1- [3-(5-メチル-2-ニトロフェノキシ) プロピ [0138](a) ジフェニルメチルブロミドと4-ヒドロ 油状の4-ジレドニケメトキシー [3-(5-メチル-5-1) 1.96(2H,m), 2.08~2.33(4B,m), 2.40(3H,s), 2.75(2H, m), 2.89(2H, br t), 3.02(2H, m), 3.65(1H, m), 4.19(2 H,t), 5.48(1H,s), 6.78~6.89(2H,m), 7.20~7.38(10 [0139]'H-NMR (CDC1, ) 6屆:1.80~ トロフェノキシ)プロピル」ピペリジンをえた。 H,m) , 7.79(1B,d)

(b) 上記(a) でえられたニトロ体を用いて、実施例1

アミノ-5- メチルフェノキシ) プロピル] ピベリジンを 20 (b) と同様の方弦で4-ジフェニルメトキシー1- [3-(2-

[0142]

1.81(2H,m) 1.83~2.02(4H,m) 2.17(2H,br t), 2.32 (3H,s), 2.47(2H,t), 2.76(2H,m), 2.90(3H,s), 3.46(1 H,m), 4.06(2H,t), 5.52(1H,s), 6.71~6.79(2H,m), 7. [0141]'H-NMR (CDC1; ) 6億:1.65~ [0140](c)上記(b) でえられたアミノ体を用い て、実施例1(c) と同様の方法で帰囲化合物をえた。 18~7.40(11H, m)

吳施例16

ミノフェノキシ) -1- メチルプロピル] ピスリジンの数 4-ジフェニルメトキシ-1- [3- (2-メタンスルホニルア

キシ-1- [1-メチル-3- (2-ニトロフェノキシ) ブロピル] ピペリジンを用いて、実施例 1(a) と同様の方法で 30 [0143](a) ジフェニルメチルブロミドと4-ヒドロ **冶状の4-ジフェニルメトキツ-1- [1-メチル-3- (2-1)** トロフェノキシ)プロピル] アベリジンをえた。

(四級

59~2.80(2H,m), 2.81~2.96(1H,m), 3.37(1H,m), 4.07 ~4.27(2H,m), 5.52(1H,s), 6.92~7.53(13H,m), 7.80 H,d), 1.50~2.02(6H,m), 2.12(1H,m), 2.35(1H,m), 2. [0144]'H-NMR (CDC1, ) 6函:0.96(3

(b) と同様の方法で4-ジフェニルメトキシ-1- [3-(2-(b) 上記(a) でえられたニトロ体を用いて、実施例 1 (DP, BI)

アミノフェノキシ)・1・ メチルプロピル] ピペリジンを 40 【0147】

ル] ピヘリジンを用いて、実施例 1(a) と同様の方法で 50 【0149】'H-NMR (CDC1, ) 6億:1.04(3 キシー!- [2-メチル-3- (2-ニトロフェノキシ) プロピ [0148](a) ジフェニルメチルプロミドと4-ヒドロ

[0146] 融点:114~115.5℃ (エタノールから再 [0145](c) 上記(b) でえられたアミノ体を用い て、実施例 1(c) と同様の方法で標題化合物をえた。

2.00(6H,m) 2.17(1H,br t), 2.40(1H,br t), 2.67(1H,m), 2.72~2.88(2H,m) 2.93(3H,s), 3.40(1H,m) 4. 'H-NMR (CDC1, ) 6笛:0.98(3H,d), 1.55~ 00~4.18(2H,m), 5.52(1H,s), 6.88~7.54(14H,m)

ミノフェノキシ)-2- メチルプロビル] ヒベリジンの製 4-ジフェニルメトキシ-1- [3- (2-メタンスルホニルア 夹施例 17

CH0 - N-CH2-CH-CH2-0 (fb 2 3)

油状の4-ジフェニルメトキシ-1- [2-メチル-3- (2-ニ トロフェノキシ) プロピル] ピペリジンをえた。

(82)

H,d), 1.60~1.79(2H,m), 1.86(2H,m), 1.98~2.41(5H,

m), 2.67(1H,m), 2.77(1H,m), 2.85(3H,s), 3.42(1H, m), 3.76~3.87(1H,m), 3.93~4.05(1H,m), 5.50(1H,m)

s), 6.85~7.52(14H, m)

安括例18

特題平5-345759

m), 2.78(1H,m), 3.40(1H,m), 3.85~3.98(1H,m), 4.05 ~4.16(1H,m), 5.51(1H,s), 6.89~7.52(13H,m), 7.79 H,d), 1.57~1.77(2H,m), 1.79~2.45(7H,m), 2.66(1H, (1H, dd)

アミノフェノキシ) -2- メチルプロビル] ピペリジンを (b) と同様の方弦で4-ジフェニルメトキシ-1- [3-(2-(b) 上記(a) でえられたニトロ体を用いて、奥施例1

4-ジフェニルメトキシー1- [3-(2-メタンスルホニルア ミノフェノキシ)-3- メチルプロピル] アヘリジンの数

> [0150](c) 上記(b) でえられたアミノ体を用い [0151]'H- NMR (CDC1, ) 6值:1.00(3 て、実施例 1(c) と同様の方法で標題化合物をえた。

[0152]

2

28(2B,m), 2.32~2.55(2B,m), 2.75(2B,m), 2.94(3B, s), 3.46(1B,m), 4.50(1B,m), 5.51(1B,s), 6.89~7.53 H,d), 1.62~1.81(2H,m), 1.82~1.97(4H,m), 2.07~2. [0156]'H-NMR (CDC], ) 6 由: 1,30(3 [0155](c) 上記(b) でえらえたアミノ体を用い て、奥施例1(c) と同様の方法で協盟化合物をえた。 ル] ピペリジンを用いて、実施例 1(a) と同様の方法で 20

キシ-1- [3-メチル-3- (2-ニトロフェノキシ) プロピ [0153] (a) ジフェニルメチルブロミドと4-ヒドロ

冶状の4-ジフェニルメトキシ-1- [3-メチル-3- (2-ニ

[0154]'H-NMR (CDC1, ) 6日:1,35(3 H,d), 1.57~2.20(8H,m), 2.46(2H,m), 2.62~2.82(2H,

トロフェノキシ) ノロアル] アヘリジンをえた。

4-ジフェニルメトキシート [4- (2-メタンスルホニルア ミノフェノキシ) ブチル] ヒベリジンの製造 夹施例 19 (14年,19)

[0157] (化25)

アミノフェノキシ) -3- メチルプロピル] ピベリジンを

(b) と同様の方法で4-ジフェニルメトキシ-1- [3-(2-

(b) 上記(a) でえられたニトロ体を用いて、実施例1

m), 3.43(1H,m), 4.64(1H,m), 5.51(1H,s), 6.91~7.50

(13H, m) , 7.75(1H, dd)

キシ-1- [4-(2-ニトロフェノキシ) ブチル] ピヘリジ [0158] (a) ジフェニルメチルブロミドと4-ヒドロ ンを用いて、更施例1(8)と同様の方法で油状の4-ジフ エニルメトキシー1- [4-(2-ニトロフェノキシ) プチ 

m), 3.43(1H,m), 4.11(2H,t), 5.52(1H,s), 6.93~7.55 [0159]'H-NMR (CDC1, ) 6函:1.58~ 1.97(8H,m), 2.10(2H,br t), 2.36(2H,t), 2.75(2H, (13H,m) , 7.81(1H,dd)

(b) と同様の方法で4-ジフェニルメトキシ-1- [4-(2-(b) 上記(a) でえらえたニトロ体を用いて、実施例1 アミノフェノキシ) ブチル] ピペリジンをえた。

【0160】(c) 上記(b) でえられたアミノ体を用い て、與施例 1(c) と同様の方法で帰題化合物をえた。 [0161]'H-NMR (CDC1, ) 6個:1.58] 40 2.00(8H,m), 2.22(2H,m), 2.42(2H,br t), 2.77(2H, m), 2.95(3H,s), 3.47(1H,m), 4.05(2H,t), 5.51(1H, s), 6.85~7.55(14H, m)

ミノフェノキシ) -2 (E) -ブテニル] ピベリジンの 4-ジフェニルメトキシー- [4- (2-メタンスルホニルア 実施例20

[0162] (£26)

( 53 )

特開平5-345759

20 [0163] (a) 4ージフェニルメトキシピベリジ プテン2.96 g およびN,N-ジインプロピルエチルアミン1. た。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付 し、エタノール- 酢酸エチル (1:5) で溶出して油状 68gをジクロロメタン35mlに溶解し、窒温下、48時間撹拌した。反応液を水で洗浄し、域圧下に溶媒を留去し ン2.67g、1-クロロ-4- (2-ニトロフェノキシ) -2(E)-1.97(4H,m), 2.05~2.25(2H,m), 2.64~2.81(2H,m), 3. [0164]'H-NMR (CDC1, ) 6由:1.64~ の4-ジフェニルメトキシー1- [4-(2-ニトロフェノキ シ)-2(E)-ブテニル]ピペリジン2.75度をえた。

(b) 上記(a) でえられたニトロ体を用いて、実施例1

クロロ-4- (2-ニトロフェノキシ) -2(2)-ブテンを用い 30 て、実施BG20(a) と同様の方法で油状の4-ジフェニルメ [0168](a)4- ジフェニルメトキシピペリジンと1-[0169]'H-NMR (CDC1, ) 64:1.64~ トキシ-1- [4-(3-ニトロフェノキシ) -2(2)-ブテニ 7.] アスコツンやれた。

06(2H, br d), 3.45(1H, m), 4.75(2H, br d), 5.51(1H, 1.97(4B,m), 2.05~2.25(2B,m), 2.64~2.81(2B,m), 3. s), 5.70~5.87(2H,m), 6.94~7.52(13H,m), 7.81(1H,

(b) と同様の方法で4-ジフェニルメトキシ-1- [4- (2- 40 (b) 上記(a) でえられたニトロ体を用いて、実施例1 アミノフェノキシ) -2(2)-ブテニル』ピペリジンをえ

[0173](a)4- ジフェニルメトキシピペリジン2.67 B、1-クロロ-4- (2-ニトロフェノキシ)-2- ブチン2.

反応液を水で洗浄し、減圧下に溶媒を留去した。残留物 93g およびN,N-ジイソプロビルエチルアミン1.68gをジ 50 をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エ クロロメタン35mlに溶解し、窒温下、20時回撹拌した。

(b) と同様の方法で4-ジフェニルメトキシ-1- [4-(2-

アミノフェノキシ)-2(E)- ブテニル] ピペリジンをえ

s), 3.02(2H, br d), 3.47(1H, m), 4.57(2H, br d), 5.5 1.98(4H, m), 2.08~2.29(ZH, m), 2.73(ZH, m), 2.94(3H, [0166]'H-NMR (CDCJ, ) 6函:1.65~ 【0165】(c) 上記(b) でえらえたアミノ体を用い て、実施例1(c) と同様の方法で得題化合物をえた。 1(1H,s), 5.74~5.92(2H,m), 6.88~7.58(14H,m) 実施例21

4-ジフェニルメトキシ-1- [4- (2-メタンスルホニルア ミノフェノキシ)-5(2)-プテニル] アベリジンの製造 [0167]

ន

01(2H, br d) , 3.45(1H, m), 4.66(2H, br d) , 5.51(1H,

s), 5.75~6.00(2H,m), 6.94~7.52(13H,m), 7.81(1H,

s), 3.04(ZH, br d), 3.47(1H, m), 4.66(ZH, br d), 5.5 1.98(4H,m), 2.08~2.29(2H,m), 2.73(2H,m), 2.93(3H, [0170](c) 上記(b) でえられたアミノ体を用い [0171]'H-NMR (CDC1, ) 6屆:1.69~ て、奥施例1(c) と同様の方法で標單化合物をえた。 1(1H,s), 5.74~5.92(2H,m), 6.88~7.58(14H,m) 夹施例22

4-ジフェニルメトキシ-1- [4-(2-メタンスルホニルア ペノフェノキシ)-5- ノチニル] アベリジンの製油

[0172]

て、奥施例1(c) と同様の方法で標題化合物をえた。 (e)

(2-11ロフェノキシ) -2- ブチニル] ピスリジン2.95 チルで溶出して油状の4-ジフェニルメトキツ-1- [4[0174] 'H-NMR (CDC], ) 6個:1.62~1.94(4B,m) 2.21(2B,m) 2.70(2B,m) 3.29(2B,s) 3,

ニトロフェノキシ) -2- ブチニル] ピベリジンをえた。 (b) と回数の方弦でかつメニルメトキシ-1- [4- (3-37(1H,m), 4.85(ZH,s), 5.51(1H,s), 6.92~7.44(13H, (b) 上記(a) でえられたニトロ体を用いて、実施例1 [0175](c) 上記(b) でえられたアミノ体を用い

4-シフェニルメトキシー1- [5- (2-メタンスルホニルア **ドノレドノキツ) スソナド] アスリジンの製造** (1H, s), 6.75~7.54(14H, m) [0177] 实施例23

92(3H,s), 3.29(2H,s), 3.37(1H,m), 4.77(2H,s), 5.51 1.95(4H,m), 2.10~2.28(2H,m), 2.63~2.76(2H,m), 2.

【0176】'H-NMR (CDC1, ) 6唐:1.65~

特開平5-345759

[(629) **=** 

m), 3.43(1H,m), 3.77(2H,br s), 3.97(2H,t), 5.52(1 (c) 上記(b) でえられたアミノ体を用いて、実施例1 H,s), 6.66~6.82(4H,m) 7.19~7.39(10H,m) (c) と同様の方法で標題化合物をえた。 ジンを用いて、実施例 1(a) と同様の方法で油状の4-ジ 20 キシ-1- [5-(2-ニトロフェノキシ) ペンチル] ピペリ 【0178】(a) ジフェニルメチルブロミドと4-ヒドロ フェニルメトキシー [5-(8-ニトロフェノキシ) ベン

1.64(4H,m) 1.66~1.99(6H,m) 2.18(2H,m) 2.36(2H, [0179]'H-NMR (CDC1, ) 6由:1.40~ H,s), 6.94~7.54(13H,m), 7.80(1H,dd)

チル] アベリジンをえた。

br t), 2.77(2H, m), 3.46(1H, m), 4.08(2H, t), 5.51(1 【0180】 財点:80~81℃ (n-ヘキサンから再結晶) (b) と国猿の方弦で4-ジフェニルメトキシ-1- [5- (2-(b) 上紀(a) でえられたニトロ体を用いて、 安施例 1 アミノフェノキシ)ベンチル」ピベリジンをえた。

[3-(2-メタンスルホニルアミノフェノキシ) プロビ 4- [ (2-クロロフェニル) - フェニルメトキシ] - 1t), 5.51(1H,s), 6.84~7.54(14H,m) 束施例24

1.65(4H,a) 1.66~1.98(6H,a) 2.17(2H,a) 2.35(2H,

t), 2.76(2H,m), 2.94(3H,s), 3.46(1H,m), 4.02(2H,

[0181]'H-NMR (CDC1, ) 6倍:1.38~

ラ」
カスコンソの
財扱 ຂ

1.65~1.95(6H,m人 2.10(2H,m人 2.32(2H,t人 2.74(2H)

H- NMR (CDC1, ) 6母:1.39~1.62(4H, m)

メトキツ] アベリジン3.02g、1-クロロ-3- (2-11トロ 40 した。冷後、反応液を水で洗浄し、減圧下に溶媒を留去 [0183](a) 4- [ (2-クロロフェニル) - フェニル した。 残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに シ] -1- [3- (2-ニトロフェノキシ) ブロビル] ピベリ 04gをトルエン50mlに治解し、撹拌下、15時間加熱造流 て、治状の4- [ (3-クロロフェニル) - フェニルメトキ フェノキシ) ブロバン2.59gおよびトリエチルアミン3. 付し、メタノール-クロロホルム (1:50) で辞出し ジン3.55gをえた。

1.80(2H,m) 1.82~2.25(6H,m) 2.52(2H,t) 2.69~2. 50 4.09(2H,t) 5.97(1H,s) 6.87~7.60(13H,m) [0184]'H-NMR (CDC1, ) 6屆:1.61~

84(2H,m), 3.43(1H,m), 4.15(2H,t), 5.98(1H,s), ~7.63(12H,m) , 7.81(1H,dd)

(b) と同様の方法で4- [ (2-クロロフェニル) - フェニ (b) 上記(a) でえられたニトロ体を用いて、実施例1 ルメトキシ] -1- [3-(2-アミノフェノキシ) プロビ ル] アヘリジンをえた。

1.89(2H, m) 1.93~2.15(4H, m) 2.42(2H, m) 2.64(2H, [0186]'H-NMR (CDC1, ) 6位:1.72~ br t) , 2.78~2.92(2H, m), 2.96(3H, s), 3.52(1H, m), 【 O 1 B 5】(c) 上記(b) でえらえたアミノ体を用い て、実施例1(c)と同様の方法で標題化合物をえた。

子] アスニンソの製剤

(0187]

[3-(2-メタンスルホニルアミノフェノキシ) プロビ 4- [ (4-クロロフェニル) - フェニルメトキシ] - 1-实施例25

[0 188](a) 4-[(4-クロロフェニル)・フェニル 10 ル]ピペリジンをえた。 キシ) ブロバンを用いて、実施B24(a) と同様の方法で -1- [3- (3-ニトロフェノキツ) アロピル] ピスリジン **油状の4- [ (4-クロロフェニル) - フェニルメトキシ]** メトキシ] ピベリジンと1-クロロ-3- (3-11トロフェノ

1.77(2H,m), 1.86(2H,m), 1.98(2H,quint), 2.13(2H,br (b) と同様の方法で4- [ (4-クロロフェニル) - フェニ t), 2.51(2H,t), 2.76(2H,m), 3.41(1H,m), 4.15(2H, (b) 上記(a) でえられたニトロ体を用いて、実施例1 [0189]'H-NMR (CDCI, ) 6廚:1.60~ ルメトキシ] -1- [3-(2-アミノフェノキシ) プロピ t), 5.48(1H,s), 6.94~7.53(12H,m), 7.80(1H,dd)

1.79(2H,B), 1.81~2.02(4H,B), 2.16(2H,br t), 2.47 (2H,t), 2.75(2H,m), 2.94(3H,s), 3.43(1H,m), 4.08(2 H,t), 5.48(1H,s), 6.89~7.37(12H,m), 7.52(1H,dd) 【 0 1 9 0】(c) 上紀(b) でえられたアミノ体を用い [0191]'H-NMR (CDC1, ) 6母:1.63~ て、実施例1(c) と同様の方法で標題化合物をえた。 実施例26

[3- (2-メタンスルホニルアミノフェノキシ) ブロビ 4- [ (2-メチルフェニル) - フェニルメトキシ] -1-

19] アスシジンの戦争 [0192] ន

8 [0193](a) 4- [ (2-メチルフェニル) - フェニル キシ) プロパンを用いて、実施624(a) と同様の方法で -I- [3- (3-1トロフェノキツ) **プロ**ガル] **ガ**ヘリジン メトキシ] ピベリジンと1-クロロ-3-(2-ニトロフェノ **治状の4- [ (2-メチルフェニル) - フェニルメトキツ]** 

25(3H,s), 2.48(2H,t), 2.77(2H,m), 2.94(3H,s), 3.44

(1H,m), 4.08(2H,t), 5.69(1H,s), 6.88~7.55(13H,m)

[3- (2-メタンスルホニルアミノフェノキシ) ブロビ

ドプトペンジンの戦後

4- [ (3-メチルフェニル) - フェニルメトキシ] -1-

实施例27

1.81(2H,四人 1.83~2.02(4H,四人 2.04~2.22(2H,四人 2.

[0195](c) 上記(b) でえられたアミノ体を用い [0196]'H-NMR (CDC], ) 6由:1.61~

て、実施例1(c)と同様の方法で標題化合物をえた。

2.20(8H,m), 2.25(3H,s), 2.50(2H,t), 2.77(2H,m), 3. [0194]'H-NMR (CDC1, ) 6值:1.58~ 41(1H,m), 4.15(2H,t), 5.69(1H,s), 6.93~7.57(12H, B) , 7.81(18,dd)

(b) と同様の方法で4- [ (2-メチルフェニル) - フェニ (b) 上記(a) でえられたニトロ体を用いて、実施例1 ルメトキシ] -1- [3-(2-アミノフェノキシ) プロビ

CHO (N-CH2-CH2-CH2-0 [0197] **4** ル] ヒヘリジンをえた。

キシ) ブロバンを用いて、実施024(a) と同様の方法で 50 油状の4- [ (3-メチルフェニル) - フェニルメトキシ] [0198](a) 4- [ (3-メチルフェニル) - フェニル メトキシ] ビベリジンと1-クロロ-3-(2-ニトロフェノ

-1- [3- (2-ニトロフェノキシ) プロピル] ピペリジン

1.81(2H,m), 1.83~2.03(4H,m), 2.16(2H,br t), 2.32 (3H,s), 2.48(2H,t), 2.76(2H,m), 2.94(3H,s), 3.45(1

[0201]'H-NMR (CDC1, ) 66:1.65~

特闘平5-345759

(35)

H,m), 4.08(2H,t), 5.48(1H,s), 6.90~7.38(12H,m),

7.51(1H,d) 奥施例28

1.80(2H,m), 1.83~2.07(4H,m), 2.17(2H,m), 2.32(3H, [0199]'H- NMR (CDC1, ) 6函:1.63~ s), 2.54(2H,t), 2.79(2H,m), 3.44(1H,m), 4.16(2H,

(b) と同様の方法で4- [ (3-メチルフェニル) - フェニ (b) 上記(a) でえられたニトロ体を用いて、実施例1 ルメトキシ] -1- [3- (2-アミノフェノキシ) プロピ t), 5.48(1H,s), 6.95~7.54(12H,m), 7.81(1H.dd)

[3-(2-メタンスルホニルアミノフェノキシ) ブロビ

テ」
カスコンソの
製油

[0202]

2

(ft34)

4- [ (4-メチルフェニル) - フェニルメトキシ] -1-

【0200】(c) 上記(b) でえられたアミノ体を用い て、実施例 1(c) と同様の方法で標題化合物をえた。 ル] ピヘリジンをえた。

CBO (N-CH2-CH2-CH2-0

ន [0203](a) 4- [ (4-メチルフェニル) - フェニル キシ) プロパンを用いて、実施624(a) と同様の方法で -1- [3- (2-ニトロフェノキシ) ブロビル] ピベリジン **油状の4- [ (4-メチルフェニル) - フェニルメトキシ]** メトキシ] ピヘリジンと1-クロロ-3-(2-ニトロフェノ

て、実施例1(b) と同様の方法で4- [ (4-メチルフェニ ル) - フェニルメトキシ] -1- [3- (2-アミノフェノキ [0204](b) 上記(a) でえられたニトロ体を用い ツ)プロピル] ピペリジンをえた。

[0205](c)上記(b)でえられたアミノ体を用い

CHO (N-CH2-CH2-CH2-0-

シ] -1- [3- (2-ニトロフェノキシ) プロビル] ピベリ [0208](a) 4- [ (4-メトキシフェニル) - フェニ ルメトキツ] ピヘリジンと1-クロロ-3- (2-11トロフェ ノキシ) プロパンを用いて、実施024(a) と同様の方法 で油状の4- [ (4-メトキシフェニル) - フェニルメトキ ジンをえた。

[0209]'H-NMR (CDC], ) 6億:1.58~ 1.78(2H,m), 1.86(2H,m), 1.98(2H,quint), 2.12(2H,br t) 、2.50(2H,t)、2.76(2H,m)、3.41(1H,m)、3.78(3H, s), 4.15(2H,t), 5.48(1H,s), 6.80~7.54(12H,m), 7. 81(1H, dd)

ニルメトキシ]-1- [3-(2-アミノフェノキシ) プロピ (b) と同様の方法で4- [ (4-メトキシフェニル) - フェ (b) 上記(a) でえられたニトロ体を用いて、実施例1

1.79(2H,m), 1.80~2.03(4H,m), 2.17(2H,br t), 2.32 (3H, s), 2.48(2H, t), 2.76(2H, m), 2.94(3H, s), 3.45(1 [0206]'H-NMR (CDC1, ) 6街:1.64~ て、奥施例 1(c) と同様の方法で標題化合物をえた。 H,m), 4.08(2H,t), 5.49(1H,s), 6.88~7.54(13H,m)

4- [ (4-メトキシフェニル) - フェニルメトキシ] -1-[3-(2-メタンスルホニルアミノフェノキシ) ブロビ 安施例29

アプ アヘンツンの財油 [0207] [他35]

ル」アベンシンやれた。

[0211]'H-NMR (CDC1, ) 6函:1.63~ H,s), 4.08(2H,t), 5.48(1H,s), 6.79~7.38(12H,m), (2H,t), 2.76(2H,m), 2.94(3H,s), 3.44(1H,m), 3.78 【0210】(c) 上紀(b) でえられたアミノ体を用い て、実施例1(c)と同様の方法で標題化合物をえた。 1.80(2H,m) 1.82~2.03(4H,m) 2.16(2H,br t), 2. **8** 

7.52(1B,d) **吳施例30** 

ンスラボニガアミノショノキツ) アロピル] アヘリジン 4-ジ (4-フルオロフェニル) メトキシー [3- (2-メタ

[0212]

**特開平5-345759** 

2 [0213](a) ジ (4-フルオロフェニル) メチルクロ [3-(2-ニトロフェノキシ) プロビル] ピペリジンをえ ロビル] ビベリジンを用いて、実施の 1(a) と同様の方 リドと4-ヒドロキシ-1- [3-(2-1トロフェノキシ) ブ 沿で笛状の4-ツ (4-フルオロフェニル) メトキツ-1-

1.77(2H,m), 1.80~1.94(2H,m), 1.99(2H,quint), 2.12 (2H,m), 2.52(2H,t), 2.75(2H,m), 3.38(1H,m), 4.15(2 H,t), 5.47(1H,s), 6.90~7.14(6H,m), 7.20~7.35(4H, 【0214】'H-NMR (CDC1, ) 6由:1.54~ m), 7.50(1H,t), 7.82(1H,d)

メタンスルホニルアミノフェノキシ) ブロピル] ピベリ

4- (シクロベンチル- フェニルメトキシ) -1- [3- (2-

H,t), 5.47(1H,s), 6.89~7.33(11H,m), 7.52(1H,d)

突筋例3.1

1.79(2H,m) 1.82~2.03(4H,m) 2.16(2H,br t), 2.48 (2H,t), 2.75(2H,m), 2.94(3H,s), 3.42(1H,m), 4.08(2

[0215](c) 上記(b) でえられたアミノ体を用い [0216]'H- NMR (CDC1, ) 6億:1.62~

て、実施例1(c) と同様の方法で標題化合物をえた。

(b) 上記(a) でえられたニトロ体を用いて、実施例1

[0217] いかの財油

(化37)

シート [3-(2-アミノフェノキシ) プロピル] ピベリジ 20 (b) と同様の方法で4-ジ (4-フルオロフェニル) メトキ

ピルエチルアミン1.94gをメチルインブチルケトン35ml 30 に治解し、撹拌下、72時間加熱困流した。冷後、反応液 を水で洗浄し、減圧下に溶媒を留去した。残留物をシリ [0218](a)シクロペンチル-フェニルメチルクロ エタノール・ジクロロメタン (1:1:1) で浴出して リド2.92g、4-ヒドロキシ-1- [3-(2-ニトロフェノキ ツ) アロガル] ガベリジン2.80g 枯れびN,N-ジインプロ [3-(3-コトロフェノキシ) プロピル] ピベリジン3.88 カゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチト **冶状の4- (ツクロスンチル- フェニアメトキツ)-1-**

1.74(11H,m), 1.78~2.26(6H,m), 2.47(2H,t), 2.59~ 2.80(2H,m), 2.94(3H,s), 3.21(1H,m), 3.98~4.13(3H,

[0219]'H-NMR (CDC1, ) 6函:1.00~

ンスルホーシアミノフェノキツ) アロピル] アスリジン

4- (フェニル-2- ピリジルメトキシ) -1- [3- (2-メタ

m), 6.88~7.37(8H,m), 7.51(1H,dd)

夹施例32

2.80(2H,m) 3.19(1H,m) 4.05(1H,d) 4.15(2H,t) 6. 1.72(11H,m), 1.78~2.20(6H,m), 2.50(2H,t), 2.60~ 95~7.56(8H,m), 7.81(1H,dd)

(b) 上記(a) でえられたニトロ体を用いて、実施例1

(£38)

8

【0223】(a) フェニル-2- ピリジルメタノーJ8.74 ピル】ピペリジン7.85g、遺籍部11.0gおよびトルエンg、4-ヒドロキシ-1- [3- (2-ニトロフェノキシ) プロ 50 iSmlの混合物を150 でで4時間撹拌した。冷後、反応液

を氷水中へ注ぎ、水酸化ナトリウム水溶液でアルカリ性 にして、トルエンで抽出した。水洗後、減圧下にトルエ ンを留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフ ジルメトキシ)・1・〔3・(2-ニトロフェノキシ) プロピ イーに付し、酢酸エチル- エタノール ジクロロメタン (1:1:1) た埼田して油杖の4- (フェニバー2- アリ ル] ピペリジン3.67gをえた。

2.05(6H,m), 2.14(2H,m), 2.51(2H,t), 2.75(2H,m), 3. 47(1H,m), 4.15(2H,t), 5.64(1H,s), 6.92~7.87(12H,

シ)・1・ [3- (2-アミノフェノキシ) ブロビル] ピヘリ (b) 上記(a) でえられたニトロ体を用いて、実施例1 (b) と同様の方法で4- (フェニル-2- ピリジルメトキ ジンをえた。

よびピリジン1.1 8をシクロロメタン25回に治解し、水

1.83(2H,m) 1.84~2.03(4H,m) 2.17(2H,m) 2.49(2H, 【0226]'H-NMR (CDC1, ) 6函:1.65~ t), 2.75(2H,m), 2.94(3H,s), 3.50(1H,m), 4.08(2H, t), 5.64(1H,s), 6.88~7.71(12H,m), 8.51(1H,dd) 英施例33

2

4- [(4-クロロフェニル)-2-ピリジルメトキシ]-1-[3・(2-メタンスルホニルアミノフェノキシ) ブロ アプアヘンジンの製剤

[0228](a) (4-クロロフェニル)-2- ピリジルメ シ) ブロビル] ピペリジンを用いて、実施632(a) と阿 **禄の方法で油状の4- [ (4-クロロフェニル) -2- ピリジ** タノールと4-ヒドロキシー1- [3-(2-ニトロフェノキ ルメトキシ] -1- [3-(2-ニトロフェノキシ) プロピ ル] ピペリジンをえた。

キシ) -1- [3- (2-アミノフェノキシ) ブロビル] ピベ

リジンをえた。

[0220](c) 上記(b) でえられたアミノ体を用い [0221]'H-NMR (CDC1, ) 6色:1.03~ て、契筋例1(c)と同様の方法で標題化合物をえた。

(b) と同様の方法で4- (シクロペンチル- フェニルメト

2.30(8H,m) 2.56(2H,m) 2.79(2H,m) 3.49(1H,m) 4. 15(2H,t), 5.59(1H,s), 6.95~7.85(11H,m), 8.51(1H, 【0229]'H-NMR (CDC], ) 6由:1.60~

(b) と同様の方法でも [ (4-クロロフェニル) -2- ピリ ジルメトキシ] -1- [3-(2-アミノフェノキシ) プロピ (b) 上記(a) でえられたニトロ体を用いて、更筋例 1 ル] アベリジンをえた。

[0230]'H-NMR (DNSO-d ) 6曲:1.60~2.3

CHO CH2-CH2-CH2-0

ピベリジンと1-クロロ-3- (2-ニトロフェノキシ) ブロ (フェニル・3- ピリジルメトキシ) -1- [3- (2-ニトロ [0233](a) 4- (フェニルコ- ピリジルメトキシ) パンを用いて、実施824(a)と同様の方法で油状の4-フェノキシ) ブロビル] ピベリジンをえた。

t), 5.55(1B,s), 6.90~7.86(11B,m), 8.49(1H,br d) 1.78(2H, m) 1.87(2H, m) 1.99(2H, quint) 2.15(2H, m), 2.52(2H,t), 2.76(2H,m), 3.44(1H,m), 4.16(2H,

(b) 上記(a) でえられたニトロ体を用いて、実筋例 l (b) と同様の方法で4- (フェニル・3- ビリジルメトキ , 8.60(1H, br s) ည

[0234]'H-NMR (CDC1, ) 6街:1.60~

65

34)

間撹拌した。反応液を氷水中へ注ぎ、酢酸エチルで抽出 し、水洗後、酢酸エチルを留去した。残留物をシリカゲ 冷下、メタンスルホニルクロリ PO.66gを滴下し、1時

特間平5-345759

ルカラムクロマトグラフィーに付し、エタノート ジク **ロロメタン (1:5) で溶出して標題化合制.78gをえ** 

> [0224]'H- NMR (CDC1, ) 6億:1.60~ m) 8.51(1B,dd)

[0225](c)上記(b)でえられたアミノ体2.0 gお

ССНО ОN-СН2-СН2-СН2-0-

(2H, br s), 4.03(2H, t), 5.78(1H, s), 6.50~6.85(4H, 0(8H, m), 2.57(2H, t), 2.76(2H, m), 3.49(1H, m), 3.82 m), 7.30~7.93(7H,m), 8.55(1H,dd)

(c) 上記(b) でえられたアミノ体を用いて、奥飾932 (c) と同様の方法で標題化合物をえた。

1.82(2H, m) 1.83~2.03(4H, m), 2.17(2H, m), 2.48(2H, t), 5.60(1H,s), 6.89~7.73(11H,m), 8.51(1H,br d) [0231]'H-NMR (CDC1, ) 6由:1.63~ t), 2.74(2H, B), 2.94(3H, s), 3.48(1H, B), 4.08(2H, ಜ

ンスラギニラアミノシェノキシ) アロアル] アスリジン 4- (フェニル・3- ピリジルメトキシ) -1- [3- (2-メタ 英施例34

(fb 4 0)

**特閣平5-345759** 

シ)・1・ [3・(2・アミノフェノキシ) ブロビル] ピベリ

2.07(6B,m), 2.10~2.30(2B,m), 2.51(2H,br t), 2.76 (2H,m), 2.95(3H,s), 3.48(1H,m), 4.09(2B,t), 5.55(1 H,s), 6.87~7.67(11B,m), 8.50(1H,br d), 8.60(1H, [0235](c)上記(b)でえられたアミノ体を用い [0236]'H-NMR (CDC1, ) 6屆:1.63~ て、奥施例2(c) と同様の方法で帰題化合物をえた。

[0237]

(fb 4 1)

**アヘリジンと1-クロロ-3- (8-11トロフェノキシ) グロ** シ)-1- [3-(2-アミノフェノキシ) プロピル] ピヘリ (フェニル-4- ピリジルメトキシ) -1- [3- (2-ニトロ [0238](a) 4- (フェニル-4- アリジルメトキツ) 2.08(68,m), 2.15(2H,m), 2.53(2H,t), 2.76(2H,m), 3. パンを用いて、実施624(a) と同様の方法で油伏の4-[0239]'H-NMR (CDC1, ) 6屆:1.60~ 43(1H, m), 4.16(2H, t), 5.47(1H, s), 6.95~7.56(10H, (b) 上記(a) でえられたニトロ体を用いて、実施例1 (b) と回接の方法で4- (フェニル-4- アリジルメトキ フェノキシ) ブロビル] ピペリジンをえた。 m) , 7.81(1H,dd) , 8.53(2H,d)

【0240】(c) 上紀(b) でえられたアミノ体を用い 22

**東施例36** 

ンスルホニルアミノフェノキシ) ブロビル] ピヘリジン 4- (フェニル-2- チエニルメトキシ) -1- [3- (2-メタ

<del>\$</del> 3時間加熱遠流した。冷後、反応液を水で洗浄し、減圧 下に溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマ [0243](a) フェニル-2- チエニルメチルクロリド ロメタン(1:1:1) で商出して4- (フェニル-2- チ エニルメトキシ)-1- [3-(2-ニトロフェノキシ) ブロ ブロビル] ビベリジン8.1 Bおよびトリエチルアミン7. トグラフィーに付し、酢酸エチル エタノール・ジクロ 5.0 g、4-ヒドロキシ-1- [3- (2-ニトロフェノキシ) 3 Bをメチルインブチルケトン50mlに溶解し、撹拌下、 **アル] アスリジン塩酸塩8.46mをえた。** 

2.07(2H,m), 2.11~2.44(4H,m), 2.80~3.20(6H,m), 3. 77(1H,m), 4.25(2H,t), 5.68(1H,s), 6.72~7.59(11H, [0244]'H-NMR (CDC1, ) 6倍:1.80~

液20mlに懸濁し、酢酸エテル抽出を行ない、有機層を水 上記でえれらた塩酸塩1.0 gを5%炭酸ナトリウム水溶 洗した。域圧下に脊媒を留去して、油状の4- (フェニル -2- チエニルメトキシ)-1- [3-(2-ニトロフェノキ

[0241]'H-NMR (CDC1, ) 6億:1.65~ て、 実施の02(c) と同様の方法で標題化合物をえた。 2.06(6H,m) 2.23(2H,m) 2.52(2H,br t) 2.77(2H, m), 2.95(3H,s), 3.47(1H,m), 4.09(2H,t), 5.47(1H, s), 6.85~7.55(11H,m), 8.54(2H,d)

[0242] (fb 4 2)

NHS02CH3 SCHO (N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-0)

m), 3.51(1H,m), 4.16(2H,t), 5.72(1H,s), 6.71~7.55 2.07(6H,m), 2.08~2.30(2H,m), 2.54(2H,t), 2.78(2H, 【0245】'H-NMR (CDC1, ) 6值:1.59~ シ) アロアル] アヘッシン. 83 F をえた。 (11H, m) , 7.81(1H, dd)

シ) -1- [3-(2-アミノフェノキシ) プロビル] ピベリ (b) 上記(a) でえられたニトロ体を用いて、実施例 1 (b) と同様の方法で4- (フェニル-2- チエニルメトキ ジンをえた。

2.37(8H, m) 2.54(2H, t) 2.66~2.88(2H, m) 3.52(1E, m)3.81(2H, br s), 4.03(2H, t), 5.72(1H, s), 6.59~7. [0246]'H-NMR (CDC1, ) 6位:1.57~ 47(12H,m)

リカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル (c) と同様の方法で反応を行い、えられた粗生成物をシ (c) 上記(b) でえられたアミノ体を用いて、実施例 1

- エタノール- ジクロロメタン(5:1:3)で浴出し

て標題化合物をえた。

ន

[0247] 脳点:102~104.5℃(酢酸エチル-n- ヘ

キサンから 再絡品)

4- (フェニル-4- ピリジルメトキシ) -1- [3- (2-メタ ンスルホニルアミノフェノキシ) プロヒル] ピベリジン

英施例35

38

上記でえられた標題化合物とシュウ酸を用いて、実施例 【0249】 BA点:186~189 ℃(メタノールから再結

3と同様の方法で標照化合物のシュウ酸塩をえた。

特別平5-345759

2.11~2.31(2H, m), 2.50(2H, t), 2.75(2H, m), 2.94(3H, H- NMR (CDC1, ) 6億:1.63~2.05(6H,m)

上記でえられた椋斑化合物とフマル酸を用いて、奥筋例 s), 3.52(1H,m), 4.09(2H,t), 5.72(1H,s), 6.72~7.56 (12H, 1)

4- (フェニル-2- チエニルメトキシ) -1- [3- (2-メタ ンスルホニルアミノフェノキシ)-1- メチルプロビル]

**夹施码37** 

アベンジンの製油

(0250)

[0248] 路点:165~168℃ (インブロビルアルコ 3と同様の方法で得題化合物のフマル酸塩をえた。

СНО — СН-СН2-СН2-0

[0251](a) フェニル-2- チエニルメチルクロリド

s), 3.93~4.18(2H,m), 5.73(1H,s), 6.62~6.96(6H, m), 7.20~7.47(6H,m) 46(1H, m), 2.63~2.97(3H, m), 3.46(1H, m)3.82(2H

> と4-ヒドロキシ-1- [1-メチル-3- (2-ニトロフェノキ ツ) ブロビル] ピヘリジンを用いた、実施636(a) と同 -i- [3- (2-ニトロフェノキシ) -i- メチルプロビル]

様の方法で油状の4- (フェニル-2- チエニルメトキシ)

2.07(6出,四人 2.12~2.28(1出,面)、2.34~2.50(1出,面)、2. 61~2.93(3H, m), 2.94(3H, s), 3.47(1H, m), 4.00~4.20 'H-NMR (CDC1, ) 6母:1.00(38,d), 1.55~ (c) と同様の方法で標題化合物をえた。 [0254] 路点:100~102.5℃ 8

(c) 上記(b) でえられたアミノ体を用いて、実筋例1

4- (フェニル-2- チエニルメトキシ) -1- [3- (2-メタ ンスルホニルアミノフェノキシ)-3- メチルプロビル] 以ばのハペーンと 英施例38

シ) -1- [3- (2-アミノフェノキシ) -1- メチルプロビ

ル] アヘリジンをえた。

(b) と同様の方法で4- (フェニル-2- チエニルメトキ

(2H, m), 5.73(1H, s), 6.72~7.57(12H, m)

45(1H, m), 2.58~2.97(3H, m), 3.43(1H, m)4.06~4.28(2

H,m), 5.73(1H,s), 6.71~7.55(11H,m), 7.80(1H,dd) (b) 上記(a) でえられたニトロ体を用いて、実施例1

[0252]'H-NMR (CDC1, ) 6個:0.98(3 H,d), 1.50~2.07(6H,m), 2.07~2.23(1H,m), 2.28~2.

アヘリジンかんた。

[0255] [{£44} ន [0253]'H-NMR (CDC], ) 6個:1.00(3 B,d), 1.55~2.09(6B,m), 2.12~2.28(1H,m), 2.30~2.

СНО € N-СН2 -СН2 -СН-0

[0256](a) フェニル-2- チエニルメチルクロリド と4-ヒドロキシ-1- [3-メチル-3- (2-ニトロフェノキ シ) プロピル] ピペリジンを用いて、実施的36(a) と同 **禄の方法で油状の4- (フェニル-2- チエニルメトキシ)** -1- [3- (3-ニトロフェノキシ) -3- メチルブロビル] アヘリジンをえた。

m), 3.48(1H,m), 4.63(1H,m), 5.72(1H,s), 6.72~7.52 Н, d), 1.55~2.29(8Н, п), 2.44(2Н, п), 2.60~2.84(2Н, [0257] 'H-NMR (CDC1, ) 6位:1.35(3 (11H, m) , 7.74(1H, d)

シ)-1- [3- (2-アミノフェノキシ)-3- メチルプロピ (b) 上記(a) でえられたニトロ体を用いて、実施例 1 (b) と同様の方法で4- (フェニル-2- チエニルメトキ

ル] ピペリジンをえた。

【0258】(c) 上記(b) でえられたアミノ体を用い H,d), 1.62~2.04(6H,m), 2.23(2H,m), 2.34~2.58(2 m), 2.75(2H,m), 2.95(3H,s), 3.52(1H,m), 4.50(1H, m), 5.71(1H,s), 6.72~7.55(12H,m) て、実施例1(c) と同様の方法で標題化合物をえた。 [0259] 'H-NMR (CDC1, ) 6屆:1.31 <del>4</del>

ンスルホニルアミノフェノキシ)-2(E)-ブテニル] ピベ 4- (フェニル-2- チエニルメトキシ) -1- [4- (2-メタ 吳施例39

ンジンの財形 [0260]

ロビルエチルアミン1.948をメチルイソブチルケトン20 10 引に溶解し、撹拌下、2時間加熱遠流した。冷後、反応 リカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、エタノール [0261](a) フェニル-2- チエニルメチルクロリド 液を水で洗浄し、域圧下に溶媒を留去した。残留物をシ ル-2- チエニルメトキシ) -1- [4- (2-ニトロフェノキ -2(E)-ブテニル] ピベリジン3.50gおよひN,N-ジイソブ - クロロホルム (1:50) で溶出して油状の4- (フェニ 67(2H,d), 5.71(1H,s), 5.75~6.01(2H,m), 6.70~7.54 3.09g、4-ヒドロキシート [4-(2-ニトロフェノキシ) 2.32(6H,m), 2.72(2H,m), 3.02(2H,d), 3.50(1H,m), 4. 【0262】 'H-NMR (CDC1, ) 6由:1.61~ シ)-2(E)-ブテニル] ピペリジン3.06gをえた。

(11H, m) . 7.82(1H, dd)

コンソの財油 [0265]

[/t/4 6]

(b) 上記(a) でえられたニトロ体を用いて、実施例1 (b) と同様の方法で4- (フェニル-2- チエニルメトキ

**ブテニル] ピペリシンを用いて、実施639(a) と同様の 30** [0266](a) フェニル-2- チエニルメチルクロリド と4-ヒドロキシ-1- [4- (2-ニトロフェノキシ) -2(2)-[4-(8-ニトロフェノキシ)-2(2)-ブテニル] ピペリジ 方弦で笛状の4- (フェニル-2- チエニルメトキシ)-1-

2.00(4H, m), 2.05~2.34(2H, m), 2.74(2H, m), 3.06(2H, d), 3.52(1H,m), 4.76(2H,d), 5.72(1H,s), 5.73~5.92 【0267] 'H- NMR (CDC1, ) 6億:1.60~ (2H,m), 6.70~7.57(11H,m), 7.81(1H,dd)

(b) 上記(a) でえられたニトロ体を用いて、実施例1

ンスルホニルアミノフェノキツ) ブロピル] ピヘリジン

4- (フェニル・3- チエニルメトキシ) -1- [3- (2-メタ

d), 3.53(1H,m), 4.66(2H,d), 5.72(1H,s), 5.73~5.93

(2H, m), 6.68~7.62(12H, m)

实施例 4 1

2.12~2.37(2H,四人 2.73(2H,四人 2.93(3H,s) 3.05(2H,

[0268](c) 上紀(b) でえられたアミノ体を用い

て、実施例1(c)と同様の方法で標題化合物をえた。 H- NMR (CDC1, ) 6億:1.63~2.03(48,m)

[0269] 融点:99~103℃

(b) と同様の方法で4- (フェニル-2- チェニルメトキ

シ) -1- [4- (2-アミノフェノキシ) -2(2)-ブテニル] アペリジンをえた。

4- (フェニル-3- チエニルメトキシ) -1- [3- (2-ニト ロフェノキシ)プロピル』アベリジン協数塩をえた。 ル] ピペリジンを用いて、実施ROG(a) と同様の方法で 50 【0272]'H-NMR (CDC1,) 6億:1.82~ [0271](a) フェニル-3- チエニルメチルクロリド と4-ヒドロキシ-1- [3-(2-ニトロフェノキシ) ブロビ

シ)-1- [4-(2-アミノフェノキシ)-2(E)-ブテニル] アヘンシンをえた。

上記でえられた塩酸塩を5%炭酸ナトリウム水溶液にて

3.03(3H, s) 3.18(2H, m) 3.31(2H, t) 3.46(2H, m) 3.

| H- NMR (CDC1, ) 6億:1.80~2.55(6H,m)

キサンから 再結盟)

2.07(2H, m) 2.13~2.48(4H, m) 2.83~3.23(6H, m) 3.

74(1H,m), 4.25(2H,t), 5.53(1H,s), 6.90~7.61(11H,

特開平5-345759

38

81(1H, m), 4.13(2H, t), 5.49(1H, s), 6.81~7.49(12H,

m) . 7.74(1B, br s)

数ナトリウム水溶液にて処理して、油状の4- (フェニル

2.10(6H,m) 2.22(2H,m) 2.56(2H,t) 2.80(2H,m) 3.

[0273]'H-NMR (CDC1, ) 6每:1.62~ -3- チエニルメトキシ) -1- [3-(2-ニトロフェノキ

ツ) レロアル」 アスリジンをよた。

46(1H,m), 4.17(2H,t), 5.57(1H,s), 6.94~7.56(11H,

m) , 7.81(1H,dd)

上記でえられた塩酸塩を実施的6の(a)と同様に5%炭

[0263](c) 上紀(b) でえられたアミノ体を用い て、奥施例 1(c) と同様の方法で標題化合物をえた。 [0264] 融点:114~117 ℃

d), 3.51(1H,m), 4.58(2H,d), 5.72(1H,s), 5.75~5.97 2.10~2.30(2H,m), 2.73(2H,m), 2.94(3H,s), 3.03(2H, 'H- NMR (CDC1, ) 6億:1.63~2.00(48,1)

(b) と同様の方法で4-(フェニル-3- チェニルメトキシ) -1- [3- (2-アミノフェノキシ) ブロビル] ピベリ て、実施的1(c)と同様の方法で帰題化合物の塩酸塩を (b) 上記(a) でえられたニトロ体を用いて、奥筋例 1 [0274](c) 上記(b) でえられたアミノ体を用い シンをえた。 ンスルホニルアミノフェノキシ)-2(2)-ブテニル] ピベ 4- (フェニル-2- チエニルメトキシ) -1- [4- (2-メタ

(ZH, m), 6.73~7.58(12H, m)

吳施例40

【0275】融点:175.5~178 ℃ (エタノール-n- ヘ

アペリジンを用いて、実施的36(a) と回数の方弦で笛状 [0278](a) ジ (2-チエニル) メチルクロリドと4-の4-ジ (2-チエニル) メトキシ-1- [3- (2-ニトロフェ ヒドロキシ-1- [3-(2-ニトロフェノキシ) ブロビル] ノキシ) ブロビル] ピベリジンをえた。

[3-(2-アミノフェノキシ) プロビル] ピペリジンをえ (b) 上記(a) でえられたニトロ体を用いて、実施例1 1.83(2H,m) 1.88(2H,m) 2.01(2H,quint) 2.22(2H, m), 2.55(2H,t), 2.78(2H,m), 3.58(1H,m), 4.17(2H, (b) と回数の方弦でつい (8-チェニル) メトキシー t), 5.98(1H, s), 6.83~7.57(9H, m), 7.81(1H, dd)

t), 2.79(2H, m), 3.60(1H, m), 3.83(2H, br s), 4.03(2 1.84(2H,m) 1.85~2.09(4H,m) 2.28(2H,m) 2.56(2H, [0280]'H-NMR (CDC1, ) 6 位:1.67~

キシ) プロピル]ピペリジン6.72gおよびM,N-ジイソブ 50 水で洗浄し、減圧下で溶媒を留去した。残留物をシリカ [0283](a) (2-チエニル)-3- チエニルメチルク ロリド4.29g、4-ヒドロキシート [3-(2-ニトロフェノ

【0276】 融点:79.5~82℃ (ジクロロメタン-ロ- へ (c) と同様の方法で反応を行い、えられた相生成物をシ リカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - エタノール- ジクロロメタン (5:1:3) で商出し 2.19(2H,m), 2.49(2H,t), 2.77(2H,m), 2.94(3H,s), 3. 95(3H,s), 3.62(1H,m), 4.10(2H,t), 5.97(1H,s), 6.86 2.10(6H,m) 2.32(2H,m) 2.55(2H,t) 2.78(2H,m) 2. 46(1H, m), 4.08(2H, t), 5.57(1H, s), 6.89~7.41(11H, (c) 上記(b) でえられたアミノ体を用いて、実施例 1 [0281] 'H- NMR (CDC1, ) 6函:1.68~ 'H- NMR (CDC1, ) 6億:1.63~2.05(68, m) (2-メタンスルホニルアミノフェノキシ) ブロビル] 4- [ (2-チエニル) -3- チエニルメトキシ] -1- [3-**リドアミノレョノキツ) レロハド] アベリジソの駁** H,t), 5.97(1H,s), 6.63~7.00(8H,m), 7.28(2H,dd) 4-ツ (3-チドニア) メトキツ!- [3- (3-メタン) 処理して、標題化合物をえた。 ~7.35(9H, m), 7.52(1H, dd) て標題化合物をえた。 キサンから再結局) m) , 7.51(1H,dd) インジンの製油 [0277] 夹施例 42 爽施例43 2

\$ [0279]'H-NMR (CDC1, ) 6母:1.62~

帝解し、撹拌下、48時間加熱温流した。冷後、反応液を ロビルエチルアミン3.88gを1.2-ジクロロエタン50回に

ゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチト エ [ (2-チエニル) -3- チエニルメトキシ] -1- [3- (2-**ニトロフェノキツ) アロビル] アヘリジン抽製店.51g** タノール- ジクロロメタン(1:1:1)で商出しで4-

m), 4.26(2H,t), 5.78(1H,s), 6.82~7.60(9H,m), 7.84 н. в.), 2.18~2.48(4н,в.), 2.97~3.23(6н,в.), 3.81(1н, [0284]'H-NMR (CDC1, ) 6位:1.96(2

上記でえられた塩酸塩を5%炭酸ナトリウム水溶液にて 10 キシ] -1- [3- (2-ニトロフェノキシ) プロピル] ピベ **処理して、油状の4- [ (2-チェニル) -3- チェニルメト** 

m), 3.51(1H,m), 4.16(2H,t), 5.81(1H,s), 6.83~7.56 1.80(2H,m), 1.81~2.28(6H,m), 2.53(2H,t), 2.77(2H, [0285]'H-NMR (CDC1, ) 66:1.60~

トキシ] -1- [3-(2-アミノフェノキシ) ブロビル] ビ (b) と同様の方弦で4- [ (2-チェニル) -3- チェニルメ (b) 上記(a) でえられたニトロ体を用いて、実施例1 (9H, a), 7.81(1H, dd) ヘリジンをえた。

2.16(6H,m), 2.20~2.48(2H,m), 2.60(2H,m), 2.81(2H, [0287] 'H- NMR (CDC1, ) 6函:1.65~ 【0286】(c) 上紀(b) でえられたアミノ体を用い m), 2.97(3H,s), 3.59(1H,m), 4.11(2H,t), 5.80(1H, て、実施例1(c)と同様の方法で標題化合物をえた。 s), 6.80~7.33(9H,m), 7.51(1H,dd)

夹施例 4.4

4-ジ(3-チエニル)メトキシ-1- [3- (2-メタンスルホ ニルアミノフェノキシ)プロアル」アベラジンの製造

シ)プロピル』ピペリジン塩酸塩をえたのち、塩酸塩を チェニル) メトキシート [3-(2-ニトロフェノキシ) ブ **ピペリジンを用いて、実施6006(a) と同様の方法で4-ジ** [0289] (a) ジ (3-チエニル) メチルクロリドと4-5%段数ナトリウム水溶液にて処理し、油状の+ジ (3-ヒドロキシート [3-(2-ニトロフェノキシ) ブロビル] (3-チェニル) メトキシー1- [3-(2-ニトロフェノキ ロアゾ」アベンジンやべた。

[3- (3-アミノフェノキシ) プロビル] ピヘリジン協数 (2H,m), 2.56(2H,t), 2.79(2H,m), 3.46(1H,m), 4.17(2 1.80(2H,m), 1.81~1.97(2H,m), 2.02(2H,quint), 2.21 (b) 上記(a) のニトロ体の塩酸塩を用いて、実施例1 [0290]'H-NMR (CDC1, ) 6由:1.61~ 8,t), 5.65(1H,s), 6.95~7.57(9H,m), 7.82(1H,dd) (b) と同様の方法で4-ジ(3-チェニル)メトキシー1[0291] 融点:179.5~180°C (エタノール-n- ヘ H- NMR (CDC1, ) 6個:1.95(28, br d)、2.3 H,br d) , 3.87(1B,m), 4.11(2H,t), 5.58(1B,s), 6.68 5~2.55(4H,m), 3.09(2H,br t), 3.28(2H,m), 3.48(2 **キサンかの麻結屈**)

上記でえられた塩酸塩を5%炭酸ナトリウム水溶液にて **処題した、4-ツ(3-チェニル)メトキツ1- [3- (3-ア** [0292] 融点:80~82℃ (酢酸エチル-n- ヘキサン ミノフェノキシ) プロピル] ピヘリジンをえた。 ~7.35(10H, B)

2.18(4H,m), 2.37(2H,m), 2.64(2H,t), 2.84(2H,m), 3. 52(1H,m), 3.80(2H,br s), 4.03(2H,t), 5.64(1H,s), "H- NMR (CDC1, ) 6值:1.77(2H,B), 1.87~ 6.62~7.35(10H, m)

【0293】 股点:188.5~190.5℃ (エタノール-n-(c) 上記(b) でえられたアミノ体を用いて、実施例1 (c) と同様の方法で帰題化合物の塩酸塩をえた。 (サナンかの再結晶) R

2.15~2.52(4H,m), 3.03(3H,s), 3.05~3.38(6H,m), 3. 76(1H,m), 4.13(2H,t), 5.59(1H,s), 6.82~7.51(10H, 'H- NMR (CDC1, ) 6個:1.84~2.06(28,m)

上記でえられた塩酸塩を5%炭酸ナトリウム水溶液にて 処理して、標題化合物をえた。

【0294】 融点: 92~94C (酢酸エチル-n- ヘキサン 1.83~2.07(4H,m) 2.22(2H,m) 2.51(2H,t) 2.77(2H, 'H- NMR (CDC1, ) 6值:1.63~1.80(28,m) から再絡晶) <del>4</del>

上記でえられた標題化合物とフマル酸を用いて、実施例 【0295】 歴点:118.5 ~120.5 ℃ (ジクロロメタン m), 2.95(3H,s), 3.48(1H,m), 4.09(2H,t), 5.65(1H, 3と同様の方法で標題化合物のフマル酸塩をえた。 s), 6.90~7.33(9H,m), 7.52(1H,dd)

上記でえられた標題化合物とシュウ酸を用いて、実施例 【0296】騒点:168.5~171℃ (ジクロロメタン 3と同様の方法で帰題化合物のシュウ酸塩をえた。

・ 軟酸エチルから再結晶)

2

エタノールから再絡園)

4-ジ(3-チエニル)メトキシ-1- [3- (2-メタンスルホ ニルアミノフェノキシ) -1- メチルプロピル] ピヘリジ

ルー3- (8-ニトロフェノキシ) ブロビル] ピベリジンを **プロピル] ピヘリジンを用いて、曳焰636(a) と同様の 方弦で沓状の4-ツ (3-チェニル) メトキツ-1- [1-メチ** [0298] (a) ジ (3-チエニル) メチルクロリドと4-ヒドロキシー1- [1-メチルー3- (2-ニトロフェノキシ)

トキシ-1- [3-(2-アミノフェノキシ)-1- メチルブロ て、奥筋例1(b) と同様の方法で4-ジ (3-チェニル) メ [0299](b)上記(a)でえられたニトロ体を用い ピル] ピペリジンをえた。

[0300](c)上記(b) でえられたアミノ体を用い て、実施例1(c)と同様の方法で標題化合物をえた。

**コルアミノフェノキシ)-2(E)-ブテニル] ピヘリジンの 4-ツ (3-ナドリル) メトキツ-1- [4- (2-メタンスルド** 

[(E52) ន

ຂ [0303](a) ジ (3-チェニル) メチルクロリドと4-ニル] ピペリジンを用いて、実施639(a) と同様の方法 ヒドロキシート [4-(2-ニトロフェノキシ)-2(8)-ブテ

(c) 上記(b) でえられたアミノ体を用いて、実施例1 た笛状の4-ツ (3-チェニッ) メトキシ-1- [4- (3-ニト

(c) と同様の方法で標照化合物をえた。

06(2H,d), 3.48(1H,m), 4.58(2H,d), 5.64(1H,s), 5.74 1.98(4H,m), 2.23(2H,m), 2.75(2H,m), 2.95(3H,s), 3. [0306]'H-NMR (CDC1, ) 6屆:1.63~

ニルアミノフェノキシ) -2(2)-ブテニル] ピヘリジン 4-ジ (3-チエニル) メトキジー1- [4- (2-メタンスル 英施例 47 <del>\$</del>

(b) 上記(a) でえられたニトロ体を用いて、実施例1 s), 5.74~6.02(2H,m), 6.92~7.57(9H,m), 7.82(1H,d

(b) と同様の方法で・ジ (3-チェニル) メトキシー-

[4- (3-アミノフェノキシ) -2(E)-ブテニル] ピヘリジ

台(

特開平5-345759

ソの財和

[0297] (化51) [0301] 'H-NMR (CDC1, ) 6由:1.02(3 H,d), 1.56~2.13(6H,m), 2.25(1H,m), 2.45(1H,br t)

, 2.62~2.98(3H,m), 2.95(3H,s), 3.44(1H,m), 4.00 ~4.21(2H,m), 5.65(1H,s), 6.89~7.33(9H,m)7.51( 夹施例 4 6

[0302]

2.00(4H,m) 2.17(2H,m) 2.71(2H,m) 3.00(2H,d) 3. 46(1H,m), 4.52(2H,d), 5.63(1H,s), 5.72~5.97(2H, m), 6.72~7.34(10H,m)

~5.99(2H,m), 6.83~7.33(9H,m), 7.52(1H,dd)

1.79(2H,m), 1.79~1.96(2H,m), 2.14(2H,m), 2.72(2H,

m), 3.01(2H,d), 3.44(1H,m), 4.67(2H,d), 5.64(1H,

【0304】'H-NMR (CDC], ) 6億:1.59~

ロフェノキシ)-2(E)-ブテニル] ピペリジンをえた。

$$\begin{array}{c}
\begin{pmatrix}
CH_{2} \\
CH_{2}
\end{pmatrix} \\
CH_{2}
\end{pmatrix} + CH_{2}$$

$$\begin{array}{c}
CH_{2} \\
CH_{2}
\end{pmatrix} + CH_{2}$$

$$\begin{array}{c}
CH_{2} \\
CH_{3}
\end{pmatrix} + CH_{3}$$

$$\begin{array}{c}
CH_{3} \\
CH_{3}
\end{pmatrix} + CH_{3}$$

**特阻 サ5-345759** 

2 [0308](a) ジ (3-チエニル) メチルクロリドと4-ニル] ピペリジンを用いて、実施Ø19(a) と同様の方法 で油状の4-ツ (3-チェニル) メトキツ-1- [4-(3-11) **イン・(2)-(パー (オートロンエノキシ) -5(2)-ガル** 1.98(4H,m), 2.24(2H,m), 2.76(2H,m), 3.11(2H,br d) , 3.48(1H,m), 4.76(2H,d), 5.64(1H,s), 5.71~5.93 [0309]'H-NMR (CDC1, ) 6日:1.60~ ロフェノキシ)-2(1)-ブテニル] ピペリジンをえた。 (2H,m), 6.92~7.57(9H,m), 7.82(1H,dd)

[4- (2-アミノフェノキシ) -2(2)-プテニル] ピベリジ (b) 上記(a) でえられたニトロ体を用いて、奥施例1 (b) と同様の方法で4-ジ (3-チェニル) メトキツ-1-

て、実施例1(c)と同様の方法で標題化合物の塩酸塩を [0310](c)上記(b)でえられたアミノ体を用い

[0311]'H-NMR (CDC1, ) 6段:1.73~

[3-(2-ニトロフェノキシ) プロピル] ピペリジンをえ [0314](a) 4-[(3-ピリジル) -2- チエニルメト シ) プロパンを用いて、実施BO24(a) と同様の方法で油 キシ] ピヘリジンと1-クロロ-3- (2-11トロフェノキ 状の4- [ (3-アリジル) -2- チェニルメトキシ] -1-

トキシ] -1- [3-(2-アミノフェノキシ) ブロビル] ビ 78(2H, m), 3.51(1H, m), 4.17(2H, t), 5.78(1H, s), 6.77 ~7.34(6H,m), 7.50(1H,td), 7.72(1H,br d), 7.82(1 [0315] 'H-NMR (CDC1, ) 6曲:1.72(2 (b) と同様の方法で4- [ (3-ビリジル) -2- チェニルメ H,m), 1.82~2.11(4H,m), 2.30(2H,m), 2.60(2H,t), 2. (b) 上記(a) でえられたニトロ体を用いて、実施例1 H,dd) , 8.55(1H,m), 8.61(1H,br s)

シ) プロパンを用いて、実施BP24(a) と同様の方法で油 [3-(2-ニトロフェノキシ) ブロビル] ピペリジンをえ [0319](a) 4- [ (3-ビリジル) -3- チエニルメト **サン] アベリジンと]-クロロ-3- (2-11トロレメノ**サ **状の4- [ (3-ピリジル) -3- チエニルメトキシ] -1-**

98(3H,s), 3.32(2H,d), 3.62(1H,m), 4.70(2H,d), 5.62 1.93(ZH,m) 2.09(ZH,m) 2.64(ZH,m) 2.89(ZH,m) 2. (1H, s), 5.82~6.04(ZH, m), 6.85~7.34(9H, m), 7.51(1 H, dd) 上記でえられた塩酸塩を5%炭酸ナトリウム水溶液にて 処理して、標題化合物をえた。

1.82(2H,四人 1.83~1.97(2H,四人 2.24(2H,四人 2.75(2H, m), 2.94(3H,s), 3.08(2H,br d), 3.49(1H,m), 4.66(2 H,d), 5.64(1H,s), 5.82(2H,m), 6.87~7.33(9H,m), 7. [0312]'H-NMR (CDC], ) 6函:1.65~ 53(1H, dd)

実施例48

(2-メタンスルホニルアミノフェノキシ) ブロビル] ピ 4- [ (3-ピリジル) -2- チエニルメトキシ] -1- [3-

く コツン の 財油 (0313) (454)

t), 2.70~2.89(ZH,m), 2.96(3H,s), 3.58(1H,m), 4.09 1.87(2H, m) 1.88~2.10(4H, m) 2.34(2H, m) 2.57(2H, (2H,t), 5.77(1H,s), 6.80~7.34(7H,m), 7.51(1H,dd) [0317]'H-NMR (CDC1, ) 6億:1.67~ [0316](c) 上記(b) でえられたアミノ体を用い て、実施例1(c)と同様の方法で標題化合物をえた。 . 7.73(1H,dt), 8.55(1H,d), 8.65(1H,d) ベリジンをえた。 ಜ

(2-メタンスルホニルアミノフェノキシ) ブロビル] ビ 4- [ (3-ピリジル) -3- チエニルメトキシ] -1- [3-实施例49

スコツンの政治 (0318)

CHO ( ) N-CH2-CH2-CH2-0-(

H,m), 1.90(2H,m), 2.02(2H,quint), 2.22(2H,m), 2.56 (2H,t), 2.79(2H,m), 3.46(1H,m), 4.16(2H,t), 5.62(1 [0320] 'H-NMR (CDC1, ) 6億:1.72(2 H,s), 6.93~7.35(6H,m), 7.51(1H,td), 7.68(1H,dt) (b) 上記(a) でえられたニトロ体を用いて、実施例1 . 7.81(1H,dd) . 8.52(1H,dd) . 8.61(1H,d) ಬ

(42)

トキシ] -1- [3- (2-アミノフェノキシ) ブロビル] ビ (b) と回接の方法で4- [ (3-ビリジル) -3- チェニルメ くしジンをとた。

79(2H,n), 2.96(3H,s), 3.50(1H,n), 4.09(2H,t), 5.61

(1H, s), 6.85~7.35(7H, m), 7.51(1H, dd), 7.66(1H,

d), 8.54(1H, br s), 8.62(1H, br s)

英施例50

H,m), 1.85~2.12(4H,m), 2.30(2H,m), 2.56(2H,t), 2.

特阻平5-345759

80(2H,m), 3.49(1H,m), 4.03(2H,t), 5.61(1H,s), 6.63 ~6.83(4H,m), 6.97(1H,dd), 7.14(1H,d), 7.22~7.33 [0321] H- NMR (CDC1, ) 6億:1.76(2 H,m), 1.84~2.11(4H,m), 2.28(2H,m), 2.58(2H,t), 2. (2H,m), 7.67(1H,dt), 8.53(1H,d), 8.61(1H,s)

メタンスルホニルアミノフェノキシ) アロビル] ピヘリ

[0323]

[4656]

2

**ツンの動和** 

4-ジ (3-チエニル) メトキシ・1・ [3- (2-N-メチル-N-

[0322]'H-NMR (CDC1, ) 6母:1.76(2 (c) 上記(b) でえられたアミノ体を用いて、契施例 1 (c) と同様の方法で標題化合物をえた。

СИО-√ №-СИ2-СИ2-СИ2-0-

4-ツ (3-チエニル) メトキツト [3- (2-メタンスルボ m), 4.09(2H,t), 5.64(1H,s), 6.91~7.37(10H,m) ル) メトキシー1- [3-(2-メタンスルホニルアミノフェ 20 奥施例51 ノキシ) ブロビル] ピペリジンとヨウ化メチルを用いて [0324] 実施の44(c) でえられた4-ジ (3-チェニ

ニルアミノ-4- メチルフェノキシ) ブロビル] ピベリジ いの財形 1.84(2H,m), 1.90~2.15(4H,m), 2.37(2H,m), 2.65(2H, [0325]'H-NMR (CDC1, ) 6母:1.67~ t), 2.85(2H,m), 2.95(3H,s), 3.26(3H,s), 3.53(1H, 実施例8と同様の方法で帰租化合物をえた。

[0326]

CHO - CH2 - CH2 - CH2 - 0 - CH3

s), 2.51(2H,t), 2.77(2H,m), 3.46(1H,m), 3.77(2H,br s), 3.99(2H,t), 5.65(1H,s), 6.45~6.57(2H,m), 6.

(c) 上記(b) でえられたアミノ体を用いて、実施例1

68(1H, d), 6.99~7.32(6H, m)

(c) と同様の方法で得題化合物をえた。

メチル-2- ニトロフェノキシ) プロピル] ピペリジンを プロピル] ピペリジンを用いて、奥施Ø36(a) と同様の **カ京で音状の4-2 (3-チェニル) メトキツ-1- [3- (4-**[0327] (a) ジ (3-チエニル) メチルクロリドと4-ヒドロキシート [3- (4-メチルー2- ニトロフェノキシ)

1.77(2H,m) 1.79~2.05(4H,m) 2.14(2H,m) 2.33(3H, [0328] 'H- NMR (CDC], ) 6 由:1.60~ s), 2.51(2H,t), 2.76(2H,m), 3.44(1H,m), 4.12(2H, t), 5.65(1H, s), 6.92~7.34(8H, m), 7.62(1H, m)

[3-.(2-アミノ-4- メチルフェノキシ) ブロビル] ピベ (b) 上記(a) でえられたニトロ体を用いて、実施例1 (b) と同様の方弦で4-ツ (3-チェニル) メトキシー1-

1.80(2H,m) 1.81~2.05(4H,m) 2.16(2H,m) 2.21(3H

[0329]'H-NMR (CDCJ, ) 6屆:1.61~

4-ジ(3-チエニル)メトキシ-1- [3-(2-メタンスルホ 【0330】 H-NMR (CDC1, ) 6位:1.63~ 1.79(2H,m) 1.81~2.03(4H,m) 2.17(2H,m) 2.29(3H s), 2.48(2H,t), 2.75(2H,m), 2.94(3H,s), 3.46(1m), 4.05(2H,t), 5.65(1H,s), 6.78~7.36(9H,m) 実施例52 **4** 

**コルアミノフェノキシ)-2- メチルアロアル] アくり**ジ

[0331] (化58)

特配平5-345759

**試験例2** (pa<sub>2</sub>)

試験例1(25%哲制濃度)

₽

**4**0

₩ ex.

თ

畏

83

<u>\*</u>

87

 $1 \times 10^{-6} M$ 

6

9.9 86

 $1 \times 10^{-6} M$  $1 \times 10^{-7} M$ 

36 (フマル酸塩) 34 (ファル酸塩)

8.6

44 (フマル酸塩)

 $3 \times 10^{-5} M$ 

対照政剤 アンレキサノックス

8,9 8.9

 $1 \times 10^{-4} M$ 

ションタナナ

84 82

 $1 \times 10^{-7} M$ 

37

I × 10-7 M  $3 \times 10^{-8} M$ 

6

ルー3- (2-ニトロフェノキシ) プロビル] ピペリジンを 方法で治状の4-ジ(3-チェニル)メトキシ-1- [2-メチ **グロアル] アヘリジンや用いた、安旭伊36(a) と同様の** [0332] (a) ジ (3-チエニル) メチルクロリドと4-ヒドロキシ・1・〔2-メチル-3-〔2-ニトロフェノキシ〕

[0333]'H-NMR (CDC], ) 6值:1.06(3 H,d), 1.55~1.75(2H,m), 1.77~1.92(2H,m), 1.94~2. m), 3.41(1H,m), 3.89~3.99(1H,m), 4.08~4.18(1H, m), 5.65(1H,s), 6.92~7.55(9H,m), 7.82(1H,dd) 26(4H,m), 2.30~2.46(iH,m), 2.67(iH,m), 2.80(iH,

- [3-(2-アミノフェノキシ)-2-メチルプロピル]ピペ (b) 上記(a) でえられたニトロ体を用いて、実施例1 (b) と同様の方法で4-ツ (3-チェニル) メトキツ-1-
  - 24(4H, m), 2.31~2.45(1H, m), 2.61~2.83(2H, m), 3.43 [0334]'H-NMR (CDC1, ) 6位:1.05(3 (1H, m), 3.68~3.91(3H, m), 3.92~4.01(1H, m), 5.65(1 H,d), 1.55~1.75(2H,m), 1.77~1.92(2H,m), 1.98~2. リジンをえた。
- (c) 上記(b) でえられたアミノ体を用いて、実施例1 (c) と同様の方法で標題化合物をえた。

H,s), 6.64~7.31(10H,B)

- 遊録抑制作用、抗ヒスタミン作用および狭心症や心筋梗 m), 2.29~2.43(1B,m), 2.67(1B,m), 2.78(1B,m), 2.94 (3H,s), 3.45(1H,m), 3.80~3.90(1H,m), 3.99~4.08(1 しぎに本発明のアベリジン観導体がすぐれたヒスタミン **窓などの虚血性心疾思の治療作用を有することについて** [0335]'H-NMR (CDC1, ) 6由:1.02(3 H,d), 1.59~1.78(2H,m), 1.84(2H,m), 2.03~2.28(4H, H,m), 5.65(1H,s), 6.90~7.31(9H,m), 7.52(1H,dd) 試験例をあげて説明する。
- 後の雄性ハートレー系モルモットをチオペントパルピタ 40 **一ル麻酔下に放血致死させ、肺動脈よりタイロード液に** 抗DNP-卵白アルブミン白膏で懸作した体製50 B的 [0336] 試験例1 (ヒスタミン遊摩抑制試験)

て肺を積減した後、肺を摘出し肺切片を開製した。肺切 片100mg を1mlのタイロード液に浮遊させ、実施例化合 物をタイロード液に溶解または懸濁し、それ刻0从1を 10 加えて37℃、10分間プレインキュペートしたのち、抗原 を加えた。15分後水浸して反応を停止し、遠心分離後上 滑中のヒスタミン量をショアー(Shore) らの方法に従い 0-フタルアルデヒドによる蛍光定量法により瀏定した。 (DNP- 卵白アルグミン) (最終資配・3 μ g/ml) 【0337】この結果から、阻害率を次式により算出 し、25%抑制濃度を求めた。

[0338] [XX 1.]

阻害率 = 
$$\left(1 - \frac{A - B}{C - B}\right) \times 100$$

ន

[0339] A:本発明の化合物の存在下で抗原により 遊録されるヒスタミン値

C:抗原により遊離されるヒスタミン量 B:自発的に遊儺されるヒスタミン量

[0340] 試験例2 (抗ヒスタミン作用) その結果を表3に示す。

**等限トランスデューサー (日本光電工業株式会社製)を 介してサーボコーダー (株式会社グラフテック製) に記** 同様にヒスタミンによる収組を記録し、競合的拮抗作用 ℃で5%CO, を含む酸素を通気したタイロード液を潰 スタミンを累積的に作用して生じる気管平滑筋の収縮を 碌した。効果の判定は被検化合物液添加5分後に前記と 雄性ハートレー系モルモット (体配00 ~600 g) を用 たしたアグヌス哲中に200mg の負荷をかけて慰無し、ヒ いた。 常法により作成した摘出気管平滑筋標本を浴337 の強度をPA、として求め扱わした。

[0341] その結果を扱3に示す。 [0342]

アンプ (型名RP-5、日本光電工業株式会社製) を用 能(潜流圧、心拍数、収縮力)の変化をひずみ圧用ブリ 段0.1、1.0、10および100 μg/heart)を加え心機 いて記録した。

[0343] 試験例1および2において、対照薬剤とし ス、ヒスタミン遊戯抑制作用および抗ヒスタミン作用を 右するオキサトミド、抗ヒスタミン作用を有する塩酸ジ

塩酸ツフェンヒドラミン

て、ヒスタミン遊戯抑制作用を有するアンレキサノック

[0346]この結果から、変化率を次式により算出し

[0347]

れたヒスタミン遊戯抑制作用ならびに抗ヒスタミン作用

を併せ有することが確認された。

[0345] 試験例3

[0344]以上の結果より、本発明の化合物は、すぐ

フェンヒドラミンを用い、比較した。

変化率= B-A × 100

(0348)その結果を数4に示す。

[0349]

[极17]

**甘動数は200 ~300 /min を用いた。30~60分安定化さ** せた後、10% DMS Oに溶解させた薬剤0.1ml(薬物温

p H7.4 )を95%0, +5%Cの, 混合ガスで酸素化し て用いた。心臓は潜流圧100mmlg 、収陥力は2g以上、 クレブス・ヘンゼライト・パイカーボネイト被 37°C、

A:薬物投与前の値 B:薬物投与後の値

8)から心臓を撤出し、8月/かの流斑たランゲンドル フ装置にて潜流した。潜流液にはIIMグルコースを含む

9 - 10週齡の雄性std;Wistar系ラット (体団200 ~300

特開平5-345759 88 (45)

嵌

87

		- 2	~	**9			_	#				*				3**	**6	
<b>市野数</b> (△%)	0.7±1.2	-0.7±1.2	-0.7±1.2	-16.6±15.6**	-1.2±2.1	-1.9±1.8	-4.6±4.7	-17.2±10.1**	-5.7±1.4	-3.6±4.1	-6.3±1.5	-59.9±11.1**		-2.7±1.8	-3.5±2.4	-25.9±30.3**	-71.4±11.9**	-1.5±2.4
点都ナ (A名)	2.0±3.6	11.9±2.4	11.8±2.3	-25.0±6.8**	5.0±4.3	$13.3 \pm 1.9$	$16.0 \pm 4.5$	-46. 2±13. 4**	8.8±2.5	19.1±5.7**	$16.2 \pm 11.3$	-46.3±19.4**		3.5±6.9	7.0±16.1	-67. 1±17.5**	-86.5±7.0*	8.8±4.6
田児鹿田(%〇)	-8.39±3.4	-24.8±3.0**	-42.9±3.2**	-49.0±4.8**	-7.0±6.1	-19.2±2.2**	-39.1±5.4*	-40.1±5.2**	-6.0±13.7	-28.9±3.0**	-47.9±4.8**	-55.8±3.5**		-10.3±4.0	-32.1±6.9**	-47.1±1.4**	-48.8±1.4**	-7.1±4.6
改 度 (μg/heart)	0.1	1	01	001	3 0.1	-	10	100	1 0.1	-	0.	001	既凝製シティアがな	0.1	-	91	100	(OSMO 9
化合物	実施例1				实施例33				東施例 44				対策策は関いて					対照 (10% DMSO)

平均值主領準偏差、n=3-4例、対照(10% DMSO)30例、 \*\* P<0.01、対照(10% DMSO)に対する有意益

数数图 2	与で500m /kk以上であった。
ステアリン酸マグネシウム 2	マウス (雄性)、5週令 02~27g) において、経口投
メチルセルロース	実施例 1、34、37、40、44の化合物のLDi,はddy系
<b>結晶セルロース</b> 15	[0352] 存性試験例
コーンスターチ 40	۵,
ラクトース 30	位、心筋便塞の予防ないし治療に有効であることがわか
政施例4の化合物(フマル酸塩) 10	【0351】以上の結果より、本発明の化合物は、狭心
(4) (4)	全域が広いと考えられる。
[0355]	し、実施例の化合物は10μg/heart では変化がなく安
0 る検剤を関製した。	artにおいて著明な収縮力、拍動数の低下を示すのに対 40 る紋剤を腐製した。
下記の処方にしたかって 1 錠当り有効成分10mを含有す	て潜滅圧を低下させた。塩化ジルチアゼム灯0 μg /he
[0354] 製剤例1	ムに比較し、収縮力や拍動数を変化させない用量におい
処方はこれに限定されるものではない。	【0350】実施例における化合物は、塩酸ジルチアゼ

写在500mg / kg以上であった。 【0.35.3】つぎに本発明の化合物の製剤例を示すか、50 下記の処方にしたかって有効成分10mgを含有する100mg

の混合成分をカプセルに充填してカプセル剤を開製した。 た。 (0.356) (成.分) (底) 対象解析の化合物 (フマル酸性) 10 ラクトース 30 によっ 50 コンガチ 30 対路中ルロース 数は超上ルロース 8 オファリン酸マグキンウム 2 ステアリン酸マグキンウム 2

(51)Int.Cl.		識別記号	庁内駐型番号	FI	技術	技術表示箇所
C 0 7 D 409/12	409/12	2 1 1	8829-4C			
	409/14		882-4C			
//(C07D401/12	401/12					
	211:00		916-4C			
	213:00)		6701-4C			
(C01D	401/14					
	211:00		916-4C			
	213:00)		6701-4C			
(C 0 7 D 409/12	409/12					
	211:00		916-4C			
	333:00)		725?-4C			
(C01D	409/14					
	211:00		916-4C			
	333:00)		7251-4C			
(C 0 7 D 409/14	409/14					
	211:00		916-4C			
	213:00		670-4C			
	333:00)		7252-4 C			
(72)発明者	小山、飲料			(72)免明者	<b>新</b> 算 充	
	京都市山科区  株式会社中央	京都市山科区四ノ宮南河原町14株式会社中央研究所(京都)内	4 科研製製		京都市山科区四ノ宮南河原町14 株式会社中央研究所(京都)内	科研製薬
(72)発明者	中村			(72)発明者	日本 日	
	京都市山科区  株式会社中央	京都市山科区四ノ宮南河原町14 株式会社中央研究所(京都)内	4 科田製物		京都市山科区四ノ宮南河原町14 株式会社中央研究所(京都)内	語は立
(72)発明者	幽川小			(72)発明者	<b>抽 数光</b>	
	京都市山科区日本	京都市山科区四ノ四南河原町14年十七十十七十十十十十十十十十十十十十十十十十十十十十十十十十十十十十十十十	4 科研製業		京都市山科区四ノ宮南河原町14	科田製菓
	<b>女式记任于天</b>	宋代的古中宋史代氏 (京都) 区	K		<b>陈兴心社中央部役所(贞彪)内</b>	